

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N° 399

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Adolphe AUBERT**

Né à Segré (Maine-et-Loire) le 5 janvier 1881

LA

Physiologie normale et pathologique  
DU THYMUS

*Président : M. DELBET, professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>e</sup>, ÉDITEURS

15, Rue Racine, 15

1910

1937

399

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1910

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Adolphe AUBERT**

Né à Segré (Maine-et-Loire) le 5 janvier 1881

---

LA

Physiologie normale et pathologique  
DU THYMUS

---



*Président : M. DELBET, professeur*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, Rue Racine, 15

---

1910

# Faculté de Médecine de Paris

|                                                                        |                              |                     |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|
|                                                                        | <b>LE DOYEN</b> . . . . .    | <b>M. LANDOUZY</b>  |
|                                                                        | <b>PROFESSEURS</b> . . . . . | <b>MM.</b>          |
| Anatomie. . . . .                                                      |                              | NICOLAS             |
| Physiologie. . . . .                                                   |                              | CH. RICHET          |
| Physique médicale. . . . .                                             |                              | GARIEL              |
| Chimie organique et Chimie générale. . . . .                           |                              | GAUTIER             |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale. . . . .                  |                              | BLANCHARD           |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .                         |                              | ACHARD              |
| Pathologie médicale. . . . .                                           |                              | WIDAL               |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                       |                              | DEJERINE            |
| Anatomie pathologique. . . . .                                         |                              | LANNELONGUE         |
| Histologie. . . . .                                                    |                              | PIERRE MARIE        |
| Opérations et appareils. . . . .                                       |                              | PRENANT             |
| Pharmacologie et matière médicale. . . . .                             |                              | HARTMANN            |
| Thérapeutique . . . . .                                                |                              | POUCHET             |
| Hygiène. . . . .                                                       |                              | GILBERT             |
| Médecine légale. . . . .                                               |                              | CHANTEMESSE         |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie. . . . .                    |                              | THOINOT             |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                          |                              | CHAUFFARD           |
|                                                                        |                              | ROGER               |
|                                                                        |                              | RAYEM               |
| Clinique médicale. . . . .                                             |                              | DIEULAFOY           |
|                                                                        |                              | DEBOVE              |
|                                                                        |                              | LANDOUZY            |
|                                                                        |                              | HUTINEL             |
| Maladies des enfants. . . . .                                          |                              | GILBERT BALLET      |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . |                              | GAUCHER             |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               |                              | RAYMOND             |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                     |                              | DELBET              |
|                                                                        |                              | QÜENU               |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                         |                              | RECLUS              |
|                                                                        |                              | SEGOND              |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                                      |                              | DE LAPERSONNE       |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .                     |                              | ALBARRAN            |
|                                                                        |                              | BAR                 |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                     |                              | PINARD              |
|                                                                        |                              | RIBEMONT-DESSAIGNES |
| Clinique gynécologique. . . . .                                        |                              | POZZI               |
| Clinique chirurgicale infantile. . . . .                               |                              | KIRMISSON           |
| Clinique thérapeutique. . . . .                                        |                              | ALBERT ROBIN        |

## Agrévés en exercice

|                |              |           |            |
|----------------|--------------|-----------|------------|
| <b>MM.</b>     |              |           |            |
| AUVRAY         | CUNEO        | LAUNOIS   | NOBECOURT  |
| BALTHAZARD     | DEMELIN      | LECENE    | OMBREDANNE |
| BRANCA         | DESGREZ      | LEGRY     | POTOCKI    |
| BRIZANÇON (F.) | DUVAL (P.)   | LENORMANT | PROUST     |
| BRINDEAU       | GOSSET       | LOUPPER   | RENON      |
| BROCA (A.)     | GOUGET       | MACAIGNE  | RICHAUD    |
| BRUMPT         | JEANNIN      | MAILLARD  | RIEFFEL    |
| CARNOT         | JEANSELME    | MARION    | SICARD     |
| CASTAIGNE      | JOUSSET (A.) | MORESTIN  | ZIMMERN    |
| CLAUDE         | LABBE (M.)   | MULON     |            |
| COUVELAIRE     | LANGLOIS     | NICLOUX   |            |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FEMME

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

A MES PROFESSEURS

DE LA FACULTÉ DE PARIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET

LA  
Physiologie normale et pathologique  
DU THYMUS

---

INTRODUCTION

---

Les glandes à sécrétion interne, qui, depuis trente ans, ont suscité tant de travaux, sont à peine connues. L'intérêt qui s'y attache explique l'effort incessant dont on les assaille. C'est que, en effet, leur connaissance s'impose non seulement aux physiologistes, mais aussi aux médecins. Du reste, ces derniers ont tracé un large sillon dans ce champ des glandes closes. Ce que l'on sait du thyroïde, des parathyroïdes, de l'hypophyse, c'est aux médecins qu'on le doit. Et voici que le thymus naît à la chirurgie avant que d'être connu des physiologistes.

Nous avons pensé qu'il y aurait quelque intérêt à présenter l'histoire de cette glande. Nous nous sommes attaché à toucher du doigt les points

obscur ou incertains. Et, après avoir consulté des mémoires et institué des expériences, nous emportons cette conviction que tout reste à faire. A défaut de faits nouveaux sensationnels, nous croyons présenter une étude claire de la physiologie du thymus. Il n'a fallu pour y parvenir que laisser de côté beaucoup de documents ; mais, pour les négliger, nous avons dû les lire.

Avant de commencer cette étude nous sommes heureux d'adresser l'hommage de nos remerciements aux maîtres qui nous ont guidé :

A nos maîtres de l'Ecole de Médecine d'Angers : MM. les professeurs Monprofit, Mareau, Thibault, Jagot et Legludic.

A nos mattres dans les hôpitaux de Paris : MM. les professeurs Robin et Budin, M. le professeur agrégé Méry, M. le Dr Florand.

A notre ami le Dr Morel, chef des travaux physiologiques au Collège de France, qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

En acceptant la présidence de cette thèse, M. le professeur Delbet nous fait un grand honneur dont nous sentons tout le prix et dont nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

---

## PRÉLIMIMAIRES

---

Sous le nom de thymus on désigne une glande cervico-thoracique, constante dans la série des vertèbres et qui représente l'amas le plus considérable et le moins mal connu des organes constituant le groupe thymique.

La phylogénèse et l'histologie montrent, en effet, qu'un certain nombre de formations topographiquement plus ou moins distantes de cette glande doivent être identifiées au thymus, et ramenées à une origine commune : les dérivés bronchiaux.

On a localisé sur les troisième et quatrième fentes entodermiques les ébauches primitives de ces formations thymiques, mais on discute encore sur la participation exacte de chacune des ébauches dans la constitution du thymus évolué. En outre l'intrication des tissus thymique, thyroïdien et parathyroïdien est telle qu'il devient difficile d'en dissocier les ébauches primitives. On sait qu'on rencontre juxtaposés les éléments thymiques et parathyroïdiens (nodules thymiques internes et externes). On peut aussi rencontrer les deux éléments dans la même formation glandulaire. Kohn, Erdheim, Morel ont donné

des exemples de cette contiguité immédiate dans le thymus cervical des animaux et dans le thymus de l'homme. Bien plus, cellules thymiques et cellules parathyroïdiennes peuvent être incluses dans la même capsule conjonctive, comme l'ont montré Pepère, Harvier et Morel.

Enfin, on peut voir, en plein tissu thyroïdien, dans la parathyroïde interne, les cellules thymiques voisiner avec les cellules des corpuscules épithéliaux, ou même, en plein centre d'une formation thymique intra-parathyroïdienne, reconnaître des éléments parathyroïdiens complètement isolés.

Les remaniements ultérieurs peuvent éloigner les uns des autres les dérivés bronchiaux primitivement contigus ; d'où formations aberrantes. Ces thymus erratiques, bien étudiés par Jendrassik, ne sont pas rares.

Enfin on a signalé des formations vésiculeuses annexées surtout à la parathyroïde interne ou au nodule thymique qui lui est annexé. Ces vésicules dites *ciliées*, du fait de l'apparition secondaire d'un épithélium cavitaire à cils vibratiles, ne reconnaissent pas une origine unique.

Il y en a de pathologiques (vésicules par rétention, vésicules par régression) ; il y en a aussi dont la signification embryologique est plus nette : elles représentent les reliquats de la vésicule thymique primitive (Nicolas).

Ces formations diverses, outre l'intérêt phylogénétique qu'elles présentent, ont également, pour le

physiologiste, une grande importance. Parmi les méthodes usitées pour l'étude des glandes à sécrétion interne, une des plus simples et des plus fructueuses consiste à pratiquer l'ablation totale d'une glande donnée et à noter les modifications cliniques et structurales consécutives à cette ablation expérimentale. Cette méthode, applicable aux glandes génitales, à la rate, au rein, aux surrénales même, etc., n'a plus la même rigueur quand on veut l'appliquer aux glandes, dérivés branchiaux. Ou bien, on pratique une ablation incomplète dont les effets seront marqués par l'hypertrophie compensatrice du tissu restant (thymus accessoires, lobules thymiques, etc.), ou bien, on pratique une ablation complète (thyroïde, parathyroïdes, glandule carotidienne, thymus), et la survie n'est plus suffisante pour permettre des réactions cliniques ou histologiques, qui seraient du reste faussées par la complexité de l'intervention. On a donc été conduit, pour arriver à la connaissance des fonctions du thymus, à employer d'autres méthodes de destruction (sérum cytotoxiques Weymeersch), rayons X (Aubertin et Bordet), sur lesquelles nous aurons à revenir.

Avant d'exposer l'état actuel de la question des fonctions du thymus, il nous paraît nécessaire de résumer les quelques notions d'anatomie nécessaires à l'interprétation exacte des données pathologiques ou expérimentales.

## CONSIDÉRATIONS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

---

### ANATOMIE CHIRURGICALE DU THYMUS

#### I. — CHEZ L'HOMME

Situé à la base du cou et à la partie supérieure du médiastin antérieur, le thymus est, chez l'homme, un organe constant(1) et permanent(2), mais à évolution rapide(3). Rose d'abord, plus jaune dans les années qui suivent, de consistance remarquablement molle et diffluyente, surtout dans la première enfance, il laisse échapper à la section un liquide opalescent et épais. Il apparaît lobulé. Il pèse en

---

1. On a discuté sa constance chez les sujets à développement intellectuel incomplet. Katz, qui l'a trouvé constant chez 61 enfants normaux, oppose cette statistique à celle de Bourneville qui ne trouve que 78 fois le thymus chez 292 enfants arriérés. Kertwig conclut au contraire à la quasi-constance du thymus, même chez les monstres.

2. Dans les cas les plus accentués de régression, il persiste au moins du thymus des vestiges graisseux (corps rétrosternal de Waldeyer).

3. Comme les autres glandes en relation immédiate ou plus discrète avec la fonction de reproduction (ovaire, testicule, prostate).

moyenne 10 grammes à la naissance (1) ; 20 grammes constituent un gros thymus ; on a noté 60 grammes (Ammann).

On peut admettre comme dimensions : longueur, 50 millimètres ; largeur, 25 millimètres ; épaisseur, 10 millimètres.

Il est bien acquis que le thymus continue à croître jusqu'à l'âge de deux ans, puis qu'après quelques années il commence sa régression.

On est moins fixé sur l'âge auquel débute cette involution du thymus (2). On peut admettre que le thymus commence à régresser à l'âge où les glandes sexuelles commencent à entrer en activité : la puberté marque le début de l'involution thymique.

En général, à vingt-cinq ans, le thymus est en régression complète.

Mais il ne disparaît pas ; la substitution graisseuse qui s'opère est partielle, le plus souvent il persiste des lobules glandulaires (Sultan, Dwornistchensko, Ghika), qui peuvent, dans certains cas pathologiques, être le siège d'une reviviscence remarquable (3).

---

1. Haller, 3 grammes ; Testut, 5 grammes ; Bovaird et Nicolle, 6 grammes ; Sappey, 6 à 8 grammes ; Haugsted, 8 à 12 grammes ; Friedleben, 14 grammes ; Koelliker, 5 à 25 grammes ; Merkel, 6 à 20 grammes.

2. Vers la troisième ou quatrième année (Sappey, Ammann, Audebert, Cruchet) ; de huit à douze ans (Simon) ; à quatorze ans (Friedleben) ; à vingt ans (Koelliker).

3. En dehors de l'âge, diverses conditions semblent favoriser l'involution thymique : la fatigue, la misère physiologique, le régime amylicé, les décalcifiants, etc... Au contraire, un régime

On peut même constater anormalement chez le vieillard des thymus plus volumineux que chez l'enfant.

Primitivement constitué par deux lobes longitudinaux droit et gauche, verticalement disposés à la base du cou, avec une extrémité supérieure (thymus cervical) et une extrémité inférieure (thymus thoracique), le thymus s'accroît dans les mois qui suivent la naissance et présente ses rapports définitifs vers l'âge de deux ans.

Il a une forme bilobée rappelant celle du corps thyroïde avec des cornes supérieures et inférieures. Les deux portions droite et gauche du thymus sont plus ou moins unies par un isthme qui, suivant sa position, donne à l'organe la forme d'un U ou d'un H. Parfois l'isthme manque et les deux thymus contenus dans un sac conjonctif commun sont néanmoins séparés par l'adossement de deux feuillets capsulaires minces.

La capsule thymique conjonctive prend point d'attache sur les aponévroses voisines. Des tractus très ténus l'unissent à la face postérieure du sternum et à la face antérieure de la trachée. L'adhérence est déjà plus forte latéralement, au niveau des gaines carotidiennes. Mais c'est surtout sur ces gros vaisseaux de la base du cœur et sur le péricarde que l'adhérence est intime.

---

riche en sels minéraux et en albumine favoriserait le développement du thymus. Nous étudierons ultérieurement l'influence des dernières glandes sur l'évolution ou l'involution du thymus.

Presque inévitablement le thymus (dont les deux tiers supérieurs se laissent extérioriser sans difficulté) se rompt au tiers inférieur. L'énucléation avec la capsule est donc dangereuse (Rehn).

Par contre, l'énucléation sous-capsulaire est aisément effectuée, à la faveur d'une atmosphère celluleuse de glissement, entre la glande et la coque fibreuse.

Le thymus, organe à la fois cervical et thoracique, est topographiquement décomposable en deux portions. La *portion médiastinale* est en rapport avec la face postérieure du plastron chondrosternal, depuis la fourchette sternale jusqu'au troisième espace intercostal droit pour le lobe droit, jusqu'à la cinquième côte pour le lobe gauche. Les artères mammaires internes passent devant cette face antérieure, parfois même s'y creusent un sillon. Par sa face postérieure, la portion médiastinale du thymus est en contact avec le revêtement péricardique des gros vaisseaux de la base du cœur et le péricarde de l'oreillette droite. Quelquefois, dans un quart des cas, elle descend presque au diaphragme. Entre la crosse aortique et le thymus passe le nerf cardiaque inférieur droit (Rieffel et Le Mée). Le thymus, organe plastique, se moule sur les vaisseaux plus résistants, et s'insinue entre eux en languettes plus ou moins déliées, l'une des plus constantes s'enfonce entre le tronc brachiocéphalique artériel et la carotide primitive gauche, et vient en contact avec la face antérieure de la trachée.

Le tronc veineux trachéo-céphalique gauche est le plus souvent en contact avec la face postérieure du thymus, mais il peut être en rapport avec la face antérieure ou s'insinuer entre les deux lobes thy-miques (le gauche est alors postérieur à la veine ; et le droit, antérieur).

Latéralement, les nerfs et vaisseaux phréniques côtoient le thymus médiastinal. Rieffel et Le Mée ont montré qu'à droite le faisceau vasculo-nerveux est en retrait par rapport au thymus, tandis qu'à gauche le contact avec le thymus est intime, parfois le phrénique s'y creuse un sillon.

La *portion cervicale*, en arrière des sterno-thyroïdiens, émerge du thorax par l'orifice supérieur (espace critique de Grawitz) et envoie deux cornes supérieures divergentes vers les lobes thyroïdiens. Rarement il y a contact entre les deux glandes (Mayr, Luschka, Kœlliker, Mettenheimer). Ordinairement un tractus fibreux de 5 à 10 millimètres de longueur les relie. La corne droite est en rapport en dehors avec le tronc trachéo-céphalique veineux droit et la veine jugulaire interne, et la carotide primitive droite, en arrière avec la trachée ; en dedans et en avant avec la veine jugulaire antérieure. La corne gauche est en rapport en arrière avec le tronc veineux trachéo-céphalique gauche, les artères carotide primitive et sous-clavière gauche et le pneumogastrique ; en dehors avec la veine jugulaire interne gauche, en dedans avec la trachée, vers laquelle elle envoie fréquemment un prolongement qui s'insinue

en arrière vers l'œsophage jusqu'à entrer en contact avec le récurrent.

Les artères du thymus proviennent surtout des mammaires internes et accessoirement des thyroïdiennes inférieures, péricardiques, diaphragmatiques supérieures, du tronc brachiocéphalique. Ces artères au niveau de chaque lobule thymique fournissent une artère lobulaire. Les veines nombreuses forment le cercle veineux périglandulaire de Siegel qui se déverse en haut dans les veines thyroïdiennes inférieures, et en bas dans les veines mammaires internes diaphragmatiques supérieures, et même dans les azygos. Les lymphatiques constituent d'abord dans la glande des sinus analogues à ceux des ganglions lymphatiques. A leur sortie des follicules ils forment des capillaires qui sortent de la partie postérieure du thymus et se réunissent en troncs plus importants aboutissant au confluent veineux de Pirogoff.

Les nerfs proviennent du sympathique (ganglion cervical supérieur et premier thoracique), peut-être aussi du pneumogastrique. Ils cheminent sur la paroi des vaisseaux de l'organe, et pénètrent dans la glande en suivant les trajets vasculaires. Ils sont flexueux et plexiformes. Ils se terminent par des extrémités libres plus ou moins renflées (Bovero), en rapport avec les éléments cellulaires.

## II. — CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

A. — CHEZ LE CHIEN. — Le thymus forme deux cordons glandulaires droit et gauche. Chacun d'eux est décomposable en une portion cervicale et une portion thoracique, parfois complètement distinctes et distantes de 1 ou 2 centimètres, parfois reliées par un tractus conjonctif, parfois enfin fusionnées en une seule glande. L'extrémité supérieure peut atteindre ou même dépasser en dehors le pôle inférieur du lobe thyroïdien correspondant ; l'extrémité inférieure plonge profondément dans le thorax. Cette disposition anatomique, regrettable pour l'expérimentateur, est surtout marquée pour le lobe gauche qui descend toujours très bas vers la pointe du cœur et prend souvent contact avec le diaphragme. Les adhérences entre la séreuse péricardique ou le diaphragme et la capsule thymique sont très solides, et très vascularisées. Il est difficile d'extraire complètement chez le chien la totalité du thymus par les procédés chirurgicaux habituels, on laisse souvent un bon quart du lobe gauche, quantité suffisante pour rendre illusoire l'observation ultérieure de l'animal supposé éthymé. Si on expérimente sur le chien il y a intérêt à choisir un animal jeune (dès le quinzième jour le thymus commence son évolution chez le chien) ; mais cependant assez âgé pour supporter l'anesthésie et l'opération (les très jeunes

chiots sont particulièrement sensibles). A six semaines l'animal est très opérable et se présente encore dans de bonnes conditions d'étude.

Sur l'animal anesthésié, de préférence par une méthode autre que l'inhalation (1), on pratique une incision verticale et médiane des téguments découvrant la base du cou et la moitié du sternum. Il y a intérêt à diviser sur la ligne médiane cet os du reste peu consistant chez le petit chien, et à se donner du jour en écartant les deux moitiés. Le thymus apparaît alors par intermittence rythmiquement suivant les mouvements respiratoires. On en libère soigneusement les parties visibles et on exerce à l'aide de petites pinces à plateau les tractions sans violence, mais assez fortes sur la partie abordable. A chaque expiration on sent que la glande se détache ; une nouvelle portion apparaît sur laquelle on prend un nouveau point d'appui pour continuer les tractions. Il faut bien prendre garde de saisir dans les pinces le pneumogastrique ou le phrénique : de grandes hémorragies veineuses sont également à redouter.

Enfin l'ouverture de la plèvre est presque fatale, et c'est là un accident grave, à cause de la solidarité anatomique des deux séreuses chez le chien. Il faut

---

1. Nous conseillons l'injection intrapéritonéale d'une solution de chloralose d'après la méthode de Richet. On injectera à l'animal 8 centigrammes de chloralose par kilo en solution dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique. La solution doit être préparée extemporanément. L'injection doit être faite deux ou trois heures avant l'opération, sous peine d'être gêné par la rétractilité exagérée que présente l'animal chloralosé.

donc être prêt à pratiquer la respiration artificielle (soupape de Muller, canule François Frank, etc.). M. le professeur Delbet a utilisé avec plein succès son dispositif de respiration artificielle appliqué à la chirurgie humaine.

Un dernier accident peut survenir : l'animal meurt brusquement ; nous reviendrons sur ce fait important.

L'asepsie la plus rigoureuse est nécessaire : la médiastinite suppurée est quelquefois la conséquence de cette opération un peu « à l'aveugle ».

B. — CHEZ LE CHAT (1). — Même disposition anatomique. Pourtant la portion intrathoracique du thymus est moindre que chez le chien ; l'ablation du thymus est donc plus facile. Mais le petit chat (qu'on doit utiliser avant deux mois) supporte fort mal les anesthésiques. L'éther est parmi les moins nocifs, si l'opération est conduite très rapidement ; passé un quart d'heure, il devient dangereux. Le chloroforme, aux doses indiquées précédemment, nous a donné de bons résultats. Au cours de l'extirpation chez le chat il y a à redouter particulièrement les grandes hémorragies par lésion des gros troncs veineux rétrosternaux.

C. — CHEZ LE LAPIN. — Le thymus est constitué par

---

1. Le chat n'est pas l'animal de choix pour la thymectomie. Aux raisons que nous indiquons il faut joindre celle-ci ; la portion cervicale du thymus contient dans 50 o/o des cas une proportion importante de tissu parathyroïdien (Harvier et Morel). Ce tissu parathyroïdien parfois accessoire, peut être prédominant, son ablation détermine alors des accidents tétaniques et la mort.

deux lobes dont l'extrémité supérieure est nettement extrathoracique.

On peut, pour pratiquer la thymectomie chez le lapin, se contenter d'une incision des parties molles et saisir, puis attirer progressivement le thymus hors du thorax.

Ce procédé a donné à Ghika qui le recommande, à Cozzolino, à Langerhans et Saveliew de bons résultats. Pourtant il n'est pas sûr. Outre qu'il expose à des déchirures de la plèvre et du péricarde à cause de l'adhérence solide du thymus à ces séreuses, il ne permet pas toujours d'extirper la totalité de l'organe. Aussi, y a-t-il avantage à procéder à ciel ouvert comme l'ont fait avec plein succès Lucien et Parisot et nous-même, en fendant les deux tiers supérieurs du sternum. En écartant les lèvres de la plaie on arrive à bien voir et à libérer le thymus qu'on enlève en totalité. Une asepsie rigoureuse, une fermeture hermétique à plusieurs plans de la plaie opératoire sont les conditions de la réussite.

D. — CHEZ LE COBAYE. — Le thymus est assez difficile à disséquer. Au prix d'une opération laborieuse, on n'arrive du reste qu'à des résultats peu intéressants, les réactions trophiques du cobaye après thymectomie sont très peu marquées comme l'a montré U. Soli dans des recherches sur lesquelles nous reviendrons.

## HISTOLOGIE

---

Le thymus présente une structure si différente suivant qu'on l'examine aux premiers mois de la vie intra-utérine, chez le nouveau-né et chez l'adulte, qu'il est difficile d'en donner une description d'ensemble. Nous décrirons rapidement la constitution

1 Du *thymus épithélial* ;

2° Du *thymus lymphoïde* ;

3° Du *thymus graisseux*.

Le premier est le thymus de l'embryon jusqu'au deuxième ou au troisième mois chez l'homme ; le second est le thymus du fœtus et de l'enfant aux premières années de son existence ; le troisième est le thymus de l'adulte.

Comment se fait la transition de l'une à l'autre de ces modalités histologiques ? C'est là une question à laquelle on a donné les réponses les plus variées. Les auteurs diffèrent également d'opinion sur la signification de certains éléments du thymus, en particulier des corpuscules de Hassal et des cellules myoïdes. Après avoir décrit les trois principaux stades histologiques du thymus, nous résumerons ces différentes interprétations.

## I. THYMUS ÉPITHÉLIAL

C'est à Kœlliker que revient le mérite d'avoir montré que le thymus, considéré jusque-là comme d'origine mésodermique, naît en réalité aux dépens d'une fossette de la troisième fente branchiale revêtue comme la fente elle-même d'un épithélium stratifié. On retrouve cette ébauche chez tous les vertébrés, mais alors que chez l'homme elle est unique pour chaque côté, dans certaines espèces animales, elle est multiple : les sélaciens, les poissons osseux ont des fentes branchiales qui donnent toutes une végétation par leur extrémité dorsale ; les reptiles forment une ébauche aux dépens des deuxième, troisième et quatrième fentes ; les oiseaux ont deux paires de bourgeons, une de la troisième fente et une autre accessoire de la quatrième. C'est peut-être cette multiplicité des bourgeons thymiques dans la série animale qui expliquerait, anomalie régressive par atavisme, les cas de thymus accessoires signalés chez l'homme.

Quoi qu'il en soit, les deux bourgeons droit et gauche se soudent rapidement sur la ligne médiane formant un organe impair, allongé. C'est un tube épithélial à lumière minime, à parois épaisses revêtues d'un épithélium stratifié, à nombreuses assises de cellules hautes et fusiformes. Ce tube s'accroît de haut en bas ; dès le dix-huitième jour, chez le lapin, il vient buter contre le péricarde. Il commence

alors à pousser de bas en haut des bourgeons pleins qui se pédiculisent en respectant quelque temps la lumière du canal primitif. Pendant que poussent les bourgeons supérieurs, des bourgeons secondaires apparaissent en bas donnant à l'organe une forme pyramidale.

A ce moment est constitué le thymus embryonnaire.

Il présente, d'après Renault, une membrane d'enveloppe, tissu muqueux extrêmement délicat à rares cellules étoilées entourant la glande d'une mince assise de cellules plates.

Les bourgeons sont composés de cellules rondes ressemblant à celles des glandes pilosébacées. S'agit-il encore à ce moment de cellules épithéliales ? Oui, dit Kœlliker, probablement, dit Renault, et ils en donnent les raisons suivantes :

- 1° Ces cellules sont relativement ordonnées ;
- 2° Leurs noyaux sont réguliers et non bosselés comme ceux des cellules lymphatiques ;
- 3° Leur mode d'érosion diffère un peu de celui des cellules lymphatiques ; les éléments au stade de sperme sont très volumineux.

A cette période, les vaisseaux sont du type fœtal : ce sont de gros capillaires à bourgeons bosselés pénétrant dans les intervalles des bourgeons du thymus et représentant probablement des veines. Quelques artères partent de la gouttière costo-diaphragmatique ou de la paroi pectorale. Ces vaisseaux rampent entre les bourgeons sans interpo-

sition de tissu conjonctif. Leur mode de pénétration dans l'intérieur des bourgeons est spécial : on les voit pour la plupart pénétrer les bourgeons en les trouant nettement et sans changer leur direction.

## 2° THYMUS LYMPHOÏDE

Il est difficile de préciser à quelle période de la vie embryonnaire, le thymus épithélial commence à se transformer en organe lymphoïde. Peu à peu il perd le contact avec la surface épithéliale qui lui a donné naissance, les vaisseaux pénètrent l'épithélium. Dès le troisième mois, sur un fœtus humain de 11 centimètres, la transformation est complète.

L'organe a, dès cette période, sensiblement la même structure qu'il aura deux ans après la naissance, à l'époque de son développement maximum ; il peut être identifié à tous les tissus adénoïdes. Il se compose d'une membrane d'enveloppe et d'un tissu propre.

La membrane d'enveloppe est une capsule conjonctive mince, difficile à isoler qui entoure le thymus de toutes parts. Lisse et unie à sa surface extérieure elle se continue avec le tissu conjonctif avoisinant et s'unit, intimement en haut avec l'aponévrose cervicale, en bas avec le péricarde. Du côté de sa surface intérieure, elle envoie des prolongements qui divisent la glande en deux lobes, ceux-ci en lobules et ceux-ci à leur tour en follicules.

Cette membrane est constituée par des fibres de tissu conjonctif auxquelles viennent se mêler des fibres élastiques friées et un certain nombre de cellules adipeuses. Ces derniers, très rares chez le nouveau-né et le jeune enfant, se multiplient plus tard quand l'organe subit son évolution régressive.

En examinant chacun des lobes avant toute préparation, on constate qu'il est pelotonné sur lui-même ; si on le déroule en coupant les attaches conjonctives qui rattachent les différents replis, on le voit diminuer de largeur, mais acquérir en même temps une largeur triple et quadruple. Ainsi déroulé il présente un cordon central qui occupe toute la longueur et tout autour duquel viennent se fixer les nombreux lobules qui le constituent.

Les lobules périphériques sont pyramidaux, les lobules centraux, plus irréguliers, présentent de nombreuses surfaces. Ils sont tous très irréguliers de même que leur mode d'implantation sur le cordon central. Quand ils sont déroulés, on les a comparés à des champignons des prés que l'on enfle sur une corde pour les faire sécher ; les lobules simulent aussi des grains de chapelet irréguliers fixés sur un cordon central. Les follicules ont de 0 mm. 3 à 0 mm. 6.

Dans la capsule rampent les vaisseaux et les nerfs.

Les artères proviennent surtout de la mammaire interne et accessoirement des thyroïdiennes inférieures, des péricardiques et des diaphragmatiques

supérieures. Les veines sont parallèles aux artères et ont la même disposition que dans le lobule pulmonaire. Les vaisseaux sanguins abordent les lobules thymiques à l'un de leurs angles (hile artériel), ils s'enfoncent à l'intérieur du lobule accompagnés d'une portion réfléchie de la capsule (septum vasculaire de Krause) qui se divise en même temps que l'artère et accompagne les branches artérielles intralobulaires. Celles-ci donnent naissance à un réseau de capillaires folliculaires radiés ; les veines qui en naissent cheminent parallèlement aux artères.

La disposition des vaisseaux lymphatiques rappelle celle des ganglions. Renaut, après une injection interstitielle de mélange osmio-picrique et de nitrate d'argent a pu fixer béantes les voies lymphatiques. Les troncs collecteurs entourant le lobule sont constitués par de gros boyaux communiquant avec eux ; des sinus du même genre se prolongent avec le septum vasculaire et ses branches pour, finalement, embrasser les follicules thymiques et constituer leurs voies afférentes. Le réseau ainsi formé serait incomplet au point où il manque. Renaut a vu ses injections pénétrer, sur un certain trajet, dans la masse folliculaire elle-même.

Enfin, selon toute vraisemblance, les nerfs lobulaires accompagnent toutes les divisions des vaisseaux, mais leur mode de terminaison n'est pas encore connu.

La seconde partie constituante du thymus lymphoïde et la plus importante est le follicule thymique.

Extrêmement nombreux, ils ont tous la même signification et sont au thymus ce qu'est au corps thyroïde le follicule thyroïdien ; chacun d'eux est un thymus minuscule.

Le follicule thymique est libre et indépendant ; entre chacun d'eux s'insinuent de minces cloisons de tissu conjonctif lâche, dépendant du stroma conjonctif de l'organe. A un faible grossissement, il se montre formé de deux zones concentriques : l'une périphérique ou marginale très granuleuse et opaque, l'autre centrale ou médullaire plus claire.

La zone corticale est constituée par un tissu réticulé serré formant des mailles remplies de cellules lymphatiques. Son apparence granuleuse est due à une proportion très considérable de cellules lymphoïdes contenues dans les mailles. Ces éléments se multiplient d'une façon active, mais particulièrement dans la région la plus externe qui doit être considérée comme zone d'accroissement.

La zone médullaire est formée d'un tissu réticulé à mailles beaucoup plus larges renfermant moins d'éléments cellulaires, aussi peut-on y étudier plus facilement la constitution du réseau. Ce réticulum est très irrégulier, ses travées sont formées de cellules anastomosées les unes aux autres. A leur surface sont des noyaux qui se distinguent de ceux des lymphocytes par leur taille beaucoup plus grande et leur pauvreté en substance chromatique. Dans les mailles du réseau, on trouve, outre des lymphocytes

formant la partie fondamentale de la glande ; quelques éléments spéciaux :

- a) Des cellules granuleuses jaunâtres ;
- b) Des grandes cellules à noyaux multiples, des cellules géantes surtout nombreuses pendant la vie embryonnaire et au moment de la régression ;
- c) Des globules rouges à noyaux (Stordem et François) ;
- d) Des corpuscules de Hassal ;
- e) Des cellules épithélioïdes et myoïdes.

Nous reviendrons tout à l'heure sur la signification probable et la constitution de ces différents éléments ; notons seulement en terminant que les lymphocytes dominent dans la substance corticale et que les leucocytes et éosinophiles sont abondants surtout le long des cloisons fibreuses.

### 3° THYMUS GRAISSEUX

La durée de cette phase, l'époque précise où elle commence, celle où elle est achevée, est difficile à préciser. C'est, en tout cas, la période de régression de l'organe que nous avons vu se développer et arriver à son maximum de croissance. Koelliker et Ecker placent le début de cette involution au cours de la deuxième année ; pour Simon, elle se fait de la huitième à la douzième année ; d'après Hammar, le poids de l'organe s'accroît jusqu'à environ quinze ans, puis décroît ensuite ; mais par rapport au poids du corps, le thymus commence décroître

dès la naissance pour Friedlehen, Shappey, Ammann et la plupart des auteurs l'involution commence dès la deuxième année et serait complète vers vingt-cinq ans.

Quoi qu'il en soit, le processus histologique de la régression du thymus consiste essentiellement en la substitution de peloton adipeux et une prolifération abondante du tissu conjonctif et des vaisseaux. Il en résulte un amas cellulo-graisseux qui subsiste toute la vie derrière le sternum (Sappey). La surcharge adipeuse débute par la périphérie, envahit le long des vaisseaux dans les espaces interfolliculaires, puis forme des nappes minces à la surface de certaines follicules et s'engage enfin dans la substance médullaire. Certains lobules thymiques subsistent et peuvent devenir le substratum d'une reviviscence au point que le thymus peut, dans certains cas, présenter des dimensions plus considérables chez l'adulte que celles qu'il a normalement chez l'enfant ; mais il s'agit là de phénomènes pathologiques.

A cette période le thymus change d'aspect extérieur, il diminue de consistance, devient mou, gagne en largeur ce qu'il perd en longueur : son apparence lobulaire est aussi moins accusée.

#### 4° COMMENT SE FONT LES TRANSFORMATIONS SUCCESSIVES DU THYMUS

Peu de questions ont donné lieu à des réponses plus diverses que celle-ci. Si l'on est d'accord actuelle-

ment sur l'origine épithéliale de la première ébauche, les opinions diffèrent sur la formation du thymus lymphoïde. Pour Poirier, le processus histologique de régression consiste essentiellement en une prolifération abondante du tissu conjonctif et des vaisseaux et surtout dans une formation de cellules adipeuses. Friedleben s'est surtout attaché à l'influence de la participation des vaisseaux et des nerfs ; dans la régression du thymus, il a constaté une diminution du calibre des artères et une augmentation de celui des veines, état dû à la grande abondance du tissu conjonctif et plus encore au trouble et à l'abolition des fonctions nerveuses. His, Stieda, Ecker pensent que l'ébauche épithéliale disparaît sous l'invasion du tissu conjonctif des vaisseaux et surtout des lymphocytes. Ces éléments d'origine extra-thymique étouffent les éléments de l'ébauche épithéliale dont il ne reste plus qu'un stroma réticulé et des formations particulières (corpuscules de Hassal). Renaut résume cette opinion en une comparaison saisissante : « C'est un organe qui a substitué le tissu adénoïde aux formations glandulaires qui lui ont d'abord servi de guide. Tel un lierre envahissant un arbre peu à peu en enveloppant son tronc, puis ses branches, puis ses rameaux, l'étouffant enfin et continuant à croître conformément à la configuration générale de cet arbre. »

Pour d'autres, au contraire, tous les éléments du thymus et, en particulier, le réticulum des follicules seraient dus à la prolifération de l'épithélium primi-

tif. Dès que se sont formés les bourgeons dont les cellules obturent peu à peu la cavité du tube épithélial primitif « des vacuoles se produisent dans le protoplasme des cellules thymiques qui de prismatiques deviennent étoilées. Ainsi se trouve constitué le réticulum thymique ». Dès ce moment, l'organe entre dans une nouvelle phase d'activité. « Le thymus se transforme en un organe très dense formé par l'accumulation de petites cellules rondes à protoplasma très peu abondant. issues des divisions répétées des cellules du réticulum épithélial. Leur aspect rappelle celui des lymphocytes et on les appelle d'ailleurs improprement cellules lymphoïdes du thymus. Dans cette manière de voir, tous les éléments lymphoïdes du thymus sont d'origine branchiale et le thymus lui-même se distingue nettement des organes lymphatiques d'origine mésodermique. »

Ces deux interprétations nettement opposées, la théorie transformiste et l'hypothèse pseudo-morphiste, expliquent la divergence des auteurs sur la signification de certains éléments particuliers au thymus ; les corpuscules de Hassal, les cellules épithélioïdes et myoïdes.

Comment tout d'abord se présentent ces éléments ? Les cellules myoïdes se trouvent surtout dans la zone centrale du follicule, elles sont volumineuses, et striées transversalement ; les cellules épithélioïdes son également volumineuses, mais non striées. Duston en a trouvé surtout dans le thy-

mus des reptiles. Les corpuscules de Hassal, encore appelés « globules épidermiques » par Verneuil ou « corps concentriques » par Ecker, occupent exclusivement la zone médullaire ; ils forment l'élément le plus caractéristique, la partie essentielle et fondamentale de l'organe. Dans leur forme typique, ce sont des formations analogues aux globes épidermiques de l'épithélium lobulé. Ils sont formés de cellules concentriques, aplaties, disposées en lamelles comme les écailles d'un oignon. Le centre renferme une substance colloïde ou une cellule ayant subi la dégénérescence colloïde. La cellule centrale se colore en rouge, les cellules périphériques en jaune par le picro-carmin. Souvent de la partie centrale du corpuscule part un prolongement qui va rejoindre un vaisseau. C'est là l'aspect typique ; mais parfois le corpuscule est constitué par une cellule énorme à figures de chromatine variées ou bien par un amas de cellules épithélioïdes ou bien encore par un amas de grosses cellules à protoplasma réfringent (Stordeur et François). Leur aspect se rapproche beaucoup des perles épithéliales contenues dans le cancroïde.

Quelle est la signification de ces formations particulières ?

Kœlliker considère les corpuscules de Hassal comme des cellules thymiques autour desquelles se seraient déposées des couches concentriques de substance amorphe. Pour d'autres (Tourneux et Hermann) ce sont tout simplement des agglomérations spéciales de cellules lymphoïdes. On les a aussi considérés

comme des follicules clos en voie d'atrophie (Friedleben). D'autres (Hassal et Ranvier), frappés de la connexion du corpuscule avec les vaisseaux, les considèrent comme des dérivés de l'endothélium vasculaire. Ranvier, en les dissociant, les a vu reliés aux vaisseaux par des pédicules plus ou moins longs, d'où il conclut que ce sont « des bourgeons creux dérivant des parois vasculaires, se pédiculisant et s'isolant ensuite ». Afanasiew aurait trouvé des globules rouges dans les corpuscules et aurait pu injecter ceux-ci par les vaisseaux sanguins ; pour lui, les corpuscules de Hassal résultent de la prolifération de l'endothélium vasculaire. Virchow, Verneuil et Prenant leur donnent une origine épithéliale. Pour Stieda, His et Renaut, il s'agirait de débris de l'ancien épithélium, leur origine serait ectodermique, ses corpuscules représenteraient tout ce qui reste du thymus épithélial primitif. « Les corpuscules de Hassal, dit Benaut, sont évidemment en rapport avec la transformation de la glande en un organe purement lymphoïde. Pas plus que Stieda, je ne les ai rencontrés au stade où l'on voit les vaisseaux sanguins morceler la masse épithéliale, comme à la tatière. On ne les observe que dès que le tissu adénoïde forme la plus grande masse des bourgeons du thymus, leur nombre augmente avec l'âge de l'embryon. Enfin, autour de beaucoup d'entre eux et surtout des plus gros, il est aisé de voir des ilots de cellules cubiques, granuleuses dont le noyau se colore faiblement. Ce sont des ilots épithéliaux dont le cor-

pusculé occupe le centre sur leurs marges, des prolongements courts se perdent dans le tissu réticulé. Ils donnent l'impression nette d'une formation épithéliale qui se détruit. A la naissance on ne trouve plus de pareils îlots. Les corpuscules concentriques sont réduits à leur globe central formé de cellules empelotonnées dont les noyaux ne se colorent plus et dont le protoplasma subit la dégénérescence colloïde. Au moment de l'involution les corpuscules ont subi souvent l'infiltration calcaire du centre à la périphérie et forment de petites perles énucléables.»

Même incertitude dans l'interprétation des cellules myoïdes et épithélioïdes : pour Hammar, elles dérivent du réticulum comme en témoignent les prolongements étoilés qui hérissent souvent leur surface. Cette transformation des cellules épithéliales en cellules striées serait analogue à la formation du muscle irien des oiseaux aux dépens de la partie irienne de la rétine.

R. Weissenberg pense qu'il s'agit d'inclusions embryonnaires, ce sont des myoblastes ayant appartenu à la musculature en voie de régression des arcs branchiaux.

Pour Dresbin, l'origine de ces cellules, comme celle des corpuscules de Hassall, serait dans la prolifération des capillaires sanguins ; les capillaires néoformés ont une paroi propre et à distance une fine enveloppe conjonctive ; dans cette double gaine, des cellules thymiques peuvent être surprises et enfermées. Les capillaires néoformés et leur double

gaine sont transitoires, ils s'étranglent et s'obstruent. A ce moment leurs éléments se disloquent, les uns dégènèrent, les autres augmentent de volume et deviennent des cellules myoïdes qui persistent un certain temps puis disparaissent.

Il est difficile aujourd'hui de se faire une opinion nette entre ces différentes théories. Disons pourtant que la tendance actuelle est de considérer le thymus lymphoïde comme issu des transformations de l'épithélium primitif et les éléments spéciaux, cellules myoïdes, épithélioïdes et corpuscules comme d'origine vasculaire. « Le thymus, dit Lapointe, organe d'abord exclusivement épithélial, devient au moment même où il acquiert son plus grand développement un organe lymphoïde. Le tissu adénoïde des follicules lymphatiques du thymus étouffe progressivement les éléments de l'ébauche épithéliale. Plus tard, enfin, le tissu adénoïde est à son tour étouffé par la graisse et le thymus n'est plus représenté que par une masse adipeuse. C'est au reste dans du tissu graisseux que Waldeyer a pu retrouver des débris de parenchyme épithélial. »

Nous avons cru devoir exposer les données classiques sur l'histologie du thymus.

Actuellement on semble venir à une conception un peu différente. Des preuves anatomiques et pathologiques (reviviscence du thymus, hyperplasie du thymus des basedowiens) ont amené à considérer le thymus non plus comme un ganglion, mais comme une glande (Hammar).

En somme il semble que le thymus comme l'ovaire, comme le testicule, renferme deux parenchymes intimement unis : une glande interstitielle (sécrétion interne du thymus) ; une deuxième glande en rapport avec l'activité génitale.

Cette conception est en concordance avec les constatations de l'expérimentation.

---



# PREMIÈRE PARTIE

---

## PHYSIOLOGIE NORMALE

L'étude physiologique d'une glande à sécrétion interne comporte la mise en action d'un certain nombre de méthodes expérimentales dont la plupart ont été employées à propos du thymus et qui sont les suivantes :

### I. — *Suppression de la glande :*

- a) Ablation chirurgicale ;
- b) Ligatures vasculaires ;
- c) Injections intra-vasculaires de produits solides (poudre de lycopode) ou de produits liquides (naphtol) ;
- d) Injections intraglandulaires sclérosantes (chlorure de zinc) ;
- e) Sérums cytotoxiques ;
- f) Action des rayons X.

### II. — *Administration en excès sur la glande :*

- 1° Opothérapie à dose excessive ;
- 2° Greffes supplémentaires.

### III. — *Etude des rapports fonctionnels avec d'autres glandes.*

Nous exposerons les résultats acquis par ces diverses méthodes d'investigation.

## I. — SUPPRESSION DU THYMUS

### A. — *Comment on la réalise*

Les ligatures vasculaires sont impossibles à exécuter ; de même que les injections intravasculaires, les injections sclérosantes intravasculaires ne sont pas assez pénétrantes pour assurer la destruction complète du thymus. Reste l'ablation chirurgicale, l'irradiation et les sérums thymotoxiques.

1° L'ablation chirurgicale est possible, mais délicate ; elle dépend avant tout de la perfection de la technique employée et de l'asepsie avec laquelle est conduite l'opération. Nous avons vu précédemment dans quelles conditions et chez quels animaux on peut la réaliser avec succès.

Nous rapporterons seulement les grandes dates de la thymectomie.

Les plus anciennes ablations sont dues à Restelli (1845) qui, sur le veau, le chien et l'agneau, pratiqua de nombreux essais, malheureusement voués à l'insuccès à cause des conditions septiques de l'expérience.

Friedleben (1858), le premier, obtint une survie sur le chien ; puis Langerhans et Saveliew (1793) conservèrent 10 opérés sur 29 lapins thymectomisés. Alors les ablations expérimentales du thymus se multi-

pliant. Citons : Thiroloix et Bernard, 1894 ; Glück, 1894 ; Abelous et Billard, 1896 ; Tarulli, 1896 ; Carbone, 1897 ; Ver Eecke, 1899 ; Bash, 1902 ; Swale Vincent, 1903 ; Cozzolino, 1903 ; Sinnhuter, 1904 ; Bracci, 1905 ; Noël Paton et Goodall, 1905 ; Pari, 1905 ; Hammar, 1906 ; Fischl, 1907 ; Sommer et Floerken, 1908 ; Lucien et Parisot, 1908-1910 ; M. Soli, 1909-1910 ; Morel, 1910 ;

2° La difficulté de supprimer complètement le thymus par les procédés chirurgicaux met en valeur la méthode qu'ont employée Aubertin et Bordet, méthode consistant à « détruire ou tout au moins transformer complètement le thymus au moyen des rayons X ».

On sait que le sang et les organes hémato-poïétiques sont extrêmement sensibles à l'action des rayons X. Après une irradiation d'intensité moyenne, les organes hématopoïétiques présentent très rapidement (en trois heures) des altérations destructives notables, alors que les autres organes sont encore intacts. Le thymus, organe lymphoïde, ne devait pas échapper à cette loi.

Aubertin et Bordet (1909) ont fait subir à des chats et à des lapins des irradiations locales. Ils ont constaté que les lymphocytes du thymus sont altérés, leur noyau notamment se rétracte et se fragmente ; que les corpuscules de Hassall augmentent rapidement de volume en se chargeant de débris nucléaires jusqu'à devenir énormes et monstrueux ; et enfin que le tissu thymique se transforme par substitution

aux éléments lymphoïdes détruits, de grandes cellules épithélioïdes, qui probablement sont en réalité des cellules conjonctives indifférenciées. « Au total l'irradiation entraîne une véritable *métaplasie* thymique du tissu thymique en tissu conjonctif indifférencié, qui ensuite évolue pour son compte, non en tissu lymphoïde mais en tissu fibreux. »

On voit toute l'importance de ces faits : l'application des rayons X à l'étude physiologique du thymus promet d'être féconde, au moins comme méthode de contrôle de l'ablation chirurgicale de la glande, qui reste actuellement la méthode susceptible de donner les meilleures indications pourvu que la technique s'en perfectionne.

3° Mettant à profit les propriétés cytotoxiques des sérums d'animaux spécifiquement préparés, un certain nombre d'expérimentateurs ont cherché récemment à détruire une glande donnée en dehors de tout traumatisme chirurgical (Demoor et Van Lint pour le thyroïde, F. Masay, Parhon et Golstein pour l'hypophyse, etc.).

Weymeersch s'est attaché à préparer un *sérum thymotoxique*. Par l'injection de ce sérum il a obtenu la sclérose très nette du thymus et même l'atrophie complète. « Sans être prévenu on ne pourrait, dit-il, que difficilement reconnaître le thymus. »

Il resterait à démontrer si l'action des sérums cytotoxiques et spécialement les sérums thymotoxiques est bien aussi élective qu'on l'a dit. Peut-

être faut-il faire la part d'altérations pluriglandulaires plus ou moins accentuées se surajoutant à des altérations plus évidentes de la glande spécialement visée. Les animaux de Weymeersch étaient après l'injection de sérum thymotoxique dans un état de misère physiologique très accentué. Or l'ablation chirurgicale du thymus (vérifiée complète à l'autopsie) n'entraîne pas de troubles de nutrition aussi accentués. La question reste donc pendante, mais mérite un complément de recherches.

B. — *Les résultats de la suppression du thymus*

L'incertitude ou l'incohérence se dégagent nettement sur plusieurs points de la lecture des nombreux travaux que cette question a suscités. On est arrivé à présenter le thymus comme une glande à tout faire. Nous essaierons d'apporter un peu de clarté dans l'exposé de ces faits, en envisageant successivement les fonctions diverses attribuées au thymus.

1° *La thymectomie totale est compatible avec la survie.* — Il n'y a pas à insister longuement sur ce point. Il est acquis depuis Friedleben, 1858, sur le chien ; Langerhans et Saveliew, 1893, sur le lapin ; Ver Eecke, 1899, sur la grenouille, etc. Depuis lors, un très grand nombre d'expérimentateurs ont constaté la compatibilité de la thymectomie totale avec une survie indéfinie.

Il faut donc considérer comme imputables à des incidents opératoires indépendants de la suppres-

sion de la glande les morts enregistrées dans quelques cas par Thiroloix et Bernard, Roger et Ghika chez les mammifères ; par Tarulli et Lo Monaco chez les oiseaux, par Abelous et Billard chez la grenouille.

Enfin les chirurgiens ont enlevé le thymus en pleine évolution chez l'enfant, un assez grand nombre de fois, pour qu'il soit acquis que l'homme, pas plus que les animaux, ne semble pas se ressentir grandement de la suppression de cette glande.

2° *Rôle hématopoïétique.* — C'est une des plus anciennes fonctions reconnues au thymus. Dès 1858, Friedleben constatait après ablation du thymus une diminution du nombre des globules rouges et une augmentation du nombre des globules blancs. Son opinion fut corroborée par Tarulli et Lo Monaco, 1894 ; et par Abelous et Billard, 1896.

Par contre, Braunschweig, 1891 ; Langerhans et Saveliew, 1893 ; Ghika, 1901, n'ont pas constaté ces modifications globulaires.

Ce n'est pas que le thymus ne remplit aucune fonction hématopoïétique. Comme le dit très justement Ghika : « A l'âge où les animaux sont opérés, tous les organes hématopoïétiques sont en pleine activité ; si l'un d'eux est supprimé les autres le remplacent immédiatement. »

Des travaux plus récents, et notamment ceux de Goodall, 1904, montrent que chez le cobaye jeune l'ablation du thymus entraîne les modifications suivantes du sang :

Pas de modifications quantitatives ou qualitatives des globules rouges ;

*Leucopexie* très nette qui dure jusqu'à ce que les animaux aient atteint l'âge de trois mois. Cette diminution du nombre des globules blancs est énorme (58 o/o) ; elle porte également sur les diverses variétés de leucocytes. Ces animaux mis en présence de divers agents microbiens se comportent ainsi :

En présence de tuberculose expérimentale il y a lymphocytose comme si l'animal était normal ;

En présence des infections (streptocoque, staphylocoque) et des intoxications (toxine diphtérique) ils ne présentent qu'une leucocytose très atténuée, et une résistance très amoindrie.

3° *Rôle sur la croissance et le poids.* — Les premières constatations positives sur ce point sont celles de Tarulli et Lo Monaco, 1896, qui chez de jeunes chiens thymectomisés constatèrent un ralentissement notable de la croissance avec troubles trophiques de la peau et des poils et une moindre résistance à la fatigue. Au bout de deux ou trois mois les animaux augmentaient brusquement de poids et rattrapaient celui des témoins, U. Soli, 1909, a constaté également un retard de croissance chez le poulet thymectomisé. Si Carbone, 1897, n'obtient pas chez le lapin le même résultat, cela est dû à ce qu'il opéra des sujets trop âgés, chez qui les effets de la thymectomie sont inappréciables.

Cette remarque est applicable également aux constatations négatives de Noël Paton et Goodall (1905).

Quant aux conclusions de Fishl (1905), qui, lui aussi, dénie au thymus toute influence sur la croissance, elles ont été très vigoureusement attaquées par K. Basch qui a montré l'imprécision et l'insuffisance de la technique de Fishl.

Dans un travail récent très documenté, Lucien et Parisot (1910) ont repris cette question. Ils se sont adressés à des lapins, extrêmement jeunes (de 303 à 735 gr.) partant de cette idée que la glande devait atteindre son maximum d'activité fonctionnelle au moment où elle possède un poids relatif et absolu maximum. « Or c'est au voisinage de la naissance que le thymus atteint son apogée. »

L'expérience leur a démontré le bien-fondé de cette hypothèse : chez l'animal déjà âgé, se rapprochant de l'état de complet développement, l'accroissement de la taille et du poids ne présente aucun retard.

Si, au contraire, le sujet opéré est très jeune, l'ablation du thymus entraîne un ralentissement notable de la croissance et du poids, ralentissement du reste transitoire, comme l'avait bien vu Cozzolino ;

4° *Rôle sur la constitution du squelette.* — Les troubles de développement du squelette ne sont pas discutables et ils ont été constatés par la plupart des expérimentateurs.

Le premier, Friedleben, sur un chien éthymé à deux mois et tué vingt-deux jours plus tard, trouve les épiphyses congestionnées, le corps du fémur et du tibia flexible, le périoste mince et les cavités médullaires énormes.

A leur tour Tarulli et Lo Monaco sur un chien éthymé constatent des altérations squelettiques (jambe arquée, tête trop volumineuse).

Mais c'est à Basch que l'on doit les recherches les plus importantes, tant au point de vue du nombre que de la rigueur de la technique. Sur 14 petits chiens éthymés, Basch constata toujours la gracilité des os, la fragilité de leur structure, l'irrégularité des sutures. Ces lésions au maximum sur les os longs des pattes étaient moins accentuées sur les os plats des côtes et du crâne. Pour bien montrer l'atteinte grave du pouvoir ossifiant, Basch pratiqua des fractures expérimentales et des trépanations. Dès le quatrième ou cinquième jour le col du témoin paraissait gros et fuselé, tandis que celui de l'éthymé paraissait grêle et annulaire. Ces différences persistaient plusieurs semaines, puis s'atténuaient. D'autre part les trous de fraise de la trépanation se bouchaient plus rapidement chez l'animal de contrôle et avec une plus grande abondance de tissu osseux.

Au total Basch conclut à un trouble de la calcification.

Cozzolino, sur le lapin, observe à son tour des lésions analogues (incurvation des os et gonflement des têtes articulaires). Histologiquement les cartilages épiphysaires étaient le siège d'une prolifération excessive et d'une vascularisation anormale.

Sommer et Floercken extirpent le thymus à des chiens et à des chats, et constate l'absence du déve-

loppement de l'os long qui reste court, trapu, et remarquablement fragile.

Mac Lennan sur de jeunes chiens et de jeunes chats observent une augmentation de volume du cartilage épiphysaire avec lésions des chondroblastes et des ostéoblastes.

Tous les auteurs sont donc d'accord sur l'importance du rôle ostéogénétique du thymus ; il n'y a guère que Fischl qui jette ici une note discordante. Mais Basch a fait une critique impétueuse des résultats de Fischl dont il signale la technique imparfaite.

Les derniers travaux sur cette question, ceux de U. Soli et de Lucien et Parisot, ont encore ajouté à la connaissance du rôle ostéogénétique du thymus.

Soli a montré très judicieusement que tous les jeunes animaux ne se prêtent pas également à l'étude des relations du thymus avec le développement des os. Chez le cobaye et le poulet on n'obtient que des résultats négatifs ou insignifiants (ces animaux présentant une perfection squelettique relative dès leur naissance, et pouvant courir aussitôt). Au contraire il est facile d'avoir des résultats positifs chez le chien (Basch) et chez le lapin (Soli), animaux dont le squelette est, à la naissance, beaucoup moins développé et qui sont dans l'impossibilité de marcher.

Soli s'est également attaché à préciser la nature histologique des lésions osseuses consécutives à l'ablation du thymus.

Ce point offre un grand intérêt. On sait que certains auteurs récriminent les lésions dégénératives ou l'absence congénitale du thymus dans la pathogénie du rachitisme humain. D'autre part, on a voulu voir dans les lésions squelettiques consécutives à l'extirpation expérimentale du thymus des altérations nettement rachitiques (Mac Lennan).

Voici les constatations de Soli :

La modification squelettique la plus notable chez le lapin éthymé est la *diminution en longueur* de l'os, d'autant plus sensible que l'animal est plus jeune, et plus marquée sur le fémur et le tibia que sur les autres pièces squelettiques. D'autre part, il y a *diminution du poids de l'os*. Cette diminution du poids n'est pas seulement en rapport avec la diminution de la longueur. Elle tient aussi à la *moindre quantité de sels calcaires* fixés sur les os de l'animal éthymé.

On trouve par exemple la proportion suivante ; le Ca des os étant exprimé en CaO.

|             |           |
|-------------|-----------|
| Témoin..... | o gr. 967 |
| Opéré.....  | o gr. 453 |

Les autres caractères de l'os de l'animal éthymé sont : le *moindre volume de l'épiphyse* ; la *fragilité plus grande* ; et enfin les *déformations* particulièrement appréciables sur les os longs, le crâne, le bassin.

Histologiquement : *développement insuffisant de la zone enchondrale des os longs* ; *tendance à la porrosité, rareté et irrégularité du tissu ostéoïde*,

*enfin lésions nettes du cartilage sérié* qui est très réduit. Toutes ces lésions sont transitoires comme Basch l'avait déjà vu ; elles sont en tous cas très différentes de celles du rachitisme et de l'ostéomalacie.

D'une façon générale les conclusions de Soli sont identiques à celles de Lucien et Parisot qui poursuivaient parallèlement des recherches de même ordre. Du très important mémoire de Lucien et Parisot on doit néanmoins retenir spécialement les constatations suivantes : A la radiographie on ne constate pas la précocité anormale ou le retard de la soudure des épiphyses. La résistance des os ne semble pas diminuée malgré l'épaisseur un peu moindre de la diaphyse. De plus, on n'observe jamais de ramollissement des os. Enfin on ne constaterait pas de différence appréciable dans la teneur en calcium des os des animaux éthymés et des témoins.

Ainsi est posée pour le thymus comme pour d'autres glandes (thyroïde, parathyroïde) la question du métabolisme du calcium.

On peut la résumer ainsi : Les uns pensent que le thymus joue un rôle dans la fixation du calcium dans l'organisme. Ils en donnent comme preuves :

1° L'élimination abondante de la chaux, à la suite de la thymectomie, dans les urines (Basch, 1902) et dans les fèces (Bracci, 1902) ;

2° La diminution du taux du calcium dans les tissus (Bracci, 1902) et dans les os (Soli, 1910).

Les autres pensent qu'on ne saurait mettre en

relief le rôle du thymus dans la fixation du calcium, car :

1° Ni la thymectomie, ni l'hyperthymisation ne modifient l'excrétion urinaire du calcium (Sinnhuber, 1904) ;

2° La teneur en calcium des os d'animaux, normaux ou éthyliques, est identique (Lucien et Parisot, 1910).

La question appelle donc de nouvelles recherches. Elle est malheureusement complexe. On ne saurait prendre en sérieuse considération l'étude de l'excrétion comparative du calcium dans les urines et dans les fèces avant et après la thymectomie qu'une fois bien établi le bilan nutritif de l'animal. Ceci demande du temps, et en matière de thymus, on n'en a guère : il faut opérer sur des animaux très jeunes et saisir, s'ils existent, des phénomènes très transitoires. En outre, l'intrication du tissu parathyroïdien et du tissu thymique (tissu parathyroïdien accessoire) oblige au cours de la thymectomie à enlever en plus du thymus un tissu qui joue vraisemblablement aussi un rôle actif dans le métabolisme du calcium.

5° *Rôle dans la nutrition.* — Le thymus semble jouer un rôle important dans la nutrition. Farret, Durante, Mettenheimer, en attribuant l'athrepsie et d'autres états cachectiques de la première enfance à l'atrophie du thymus, ont peut-être été un peu loin. Mais il semble bien que des lésions associées de quelques glandes à sécrétion interne (thyroïdes, parathyroïdes, thymus) soient la cause de ce groupe

de maladies (Lucien et Parisot.) Il y a là plus qu'une hypothèse. Chez les hibernants pendant l'été le thymus est énorme, pendant la période de sommeil il est très réduit. Le cas de la grenouille est classique. Le hérisson est également remarquable à cet égard. L'expérimentation tend aussi à mettre en relief le rôle important du thymus dans la nutrition.

L'ablation du thymus entraîne, dans un certain nombre de cas, des troubles de calorification (hypothermie [Abelous et Billard] sur le lapin); et des troubles trophiques de la peau et des poils [Tarulli et Lo Monaco] sur le chien). D'autre part les échanges nutritifs paraissent très ralentis chez l'animal éthymé : Friedleben a constaté la diminution de l'acide carbonique exhalé : Minkowski, Cohn (1898) les modifications urinaires en rapport avec une diminution des oxydations : Carbone, au contraire, une azoturée transitoire (qu'il attribue du reste à l'irritation accidentelle du vague).

Enfin malgré une voracité remarquable chez tous les animaux éthymés ne présentant pas d'accidents opératoires, on constate — au moins momentanément — un arrêt de croissance manifeste sur lequel nous avons déjà insisté.

6° *Rôle cardio-vasculaire du thymus.* — On pourrait supposer, étant donné l'influence des extraits thymiques sur la pression artérielle, dont nous parlerons plus loin, que l'ablation du thymus entraînerait des modifications plus ou moins importantes dans le fonctionnement cardio-vasculaire.

Lucien et Parisot sur le lapin n'ont pas constaté, dans ces conditions, d'effets appréciables. La pression artérielle des thymectomies reste normale ; aucune altération histologique ne se remarque sur les parois vasculaires. Enfin le cœur ne subit aucun changement dans son rapport pondéral vis-à-vis du poids total de l'organisme.

## II. — ADMINISTRATION DE THYMUS

### A. — *Comment on la réalise*

On peut procéder de différentes manières :

a) Soit par l'ingestion à des animaux de thymus en nature (thymus d'animaux de même espèce, thymus provenant d'espèces différentes) ;

b) Soit par l'injection (intraveineuse ou intrapéritonéale) d'extraits de thymus ;

c) Soit par la greffe en excès de thymus d'animaux de même espèce.

L'ingestion est un procédé infidèle. On ignore la nature chimique des produits du thymus, et s'ils résistent aux digestions peptique et tryptique. Mais ce procédé est néanmoins employé à cause de la facilité de se procurer de grandes quantités de thymus (ris de veau).

Les extraits se préparent de diverses manières : On obtient un bon extrait en procédant comme nous le faisons :

Réduire en une pâte très fine une certaine quan-

tité de thymus, par broiement au broyeur Latapie. Broyer de nouveau, et pendant plusieurs heures, au mortier, en présence de sable fin lavé et autoclavé, la pâte obtenue. Additionner d'eau physiologique, et laisser macérer pendant douze heures, à la glacière ; décanner. Filtrer sur bougie Berkefield. L'extrait doit être employé immédiatement. Ce procédé, le plus simple pour les physiologistes, ne répond pas aux exigences de l'opothérapie. D'où la nécessité des extraits secs. Ces extraits secs sont généralement moins actifs, car ils demandent des manipulations qui ne sont pas sans altérer les principes glandulaires.

La préparation des divers extraits secs revient à l'une des deux méthodes suivantes : ou bien on procède à la dessiccation dans le vide et à froid, procédé rapide qui réduit au minimum l'autolyse des glandes travaillées ; ou bien on additionne les glandes broyées d'un égal volume d'alcool, ce qui entrave l'autolyse, on dessèche à 38 et 40 degrés, et on réduit en poudre fine.

Les extraits secs sont ingérés en poudre et en tablettes. Lorsqu'on veut les injecter on les dissout dans une certaine quantité de sérum physiologique.

Les greffes ont été jusqu'ici peu employées. On a pratiqué surtout la greffe intra-péritonéale (Basch, Sinhuber) et plus rarement la greffe sous-cutanée (Charrin et Ostrowski).

B. — *Ce qu'on en obtient*

Les résultats sont loin d'être concordants. Cela tient à des causes multiples : inégale activité des préparations employées, diversité de provenance animale des extraits, diversité d'espèce des animaux d'expérimentation, modes d'administration différents, tâtonnements inévitables sur la dose à employer :

1° Un premier fait est indiscutable : l'administration de thymus en nature ou en extrait n'est pas inoffensive. *Les extraits de thymus présentent une grande toxicité.*

Déjà Abelous et Billard avaient constaté sur la grenouille l'action toxique de l'injection ou de la greffe d'extraits de thymus de veau ou de grenouille (strychnisation, hyperpigmentation cutanée). Comme contre-épreuve, sur la grenouille éthymée, ces extraits et ces greffes atténuent les phénomènes paralytiques observés et suppriment la décoloration de la peau, mais n'empêchent pas la mort.

Svehla, sur les chiens, observe que l'injection d'extrait de thymus d'enfant, veau, porc, agneau, chien, détermine l'accélération du pouls, la chute de la pression artérielle, du collapsus, des phénomènes dyspnéiques et asphyxiques et la mort. A l'autopsie, œdème pulmonaire.

Plus récemment Parisot a insisté sur la toxicité des extraits thymiques ;

2. *Action des extraits thymiques sur la pression sanguine.* — A n'en pas douter, les extraits de thymus exercent sur la pression sanguine une action hypotensive.

Les anciennes constatations de K. Svehla (1846), celles plus récentes de Livon ont été récemment confirmées par Parisot (1908). Parisot a constaté que l'hypotension obtenue est considérable, qu'elle est supérieure à l'hypertension du trait capsulaire (les deux substances étant injectées séparément à des doses respectivement proportionnelles à leur poids total dans l'organisme). Si les deux substances sont injectées séparément, l'action hypertensive de la surrénale l'emporte, mais elle est diminuée par la présence de l'extrait thymique.

On admet que la baisse de pression obtenue par l'injection d'extraits thymiques est obtenue par paralysie des vaso-constricteurs.

A part ces deux points bien acquis toute l'étude de l'action pharmacodynamique des extraits thymiques est à faire.

La méthode des greffes, qui s'est montrée si féconde en résultats dans l'étude de certaines glandes à sécrétion interne (thyroïde, pancréas) n'a pas encore donné ici beaucoup d'éclaircissements.

Seul Basch a noté que les greffes intra-péritonéales de thymus, sur des animaux éthyms, enrayait l'élimination exagérée du calcium. Sinnhuber n'a pas pu continuer les résultats de Basch.

LES RAPPORTS FONCTIONNELS DU THYMUS  
AVEC LES AUTRES GLANDES

A. — *Thymus et corps thyroïde*

Depuis de longues années on admet l'existence d'un rapport fonctionnel entre le thymus et le corps thyroïde.

Dans nombre de maladies du corps thyroïde (goitre simple, myxœdème, goitre exophtalmique) on a signalé l'hypertrophie du thymus. De là à conclure à la suppléance possible de celui-là par celui-ci, il n'y avait qu'un pas. D'autant mieux que la parenté embryologique et certains caractères histologiques connus (présence dans le thymus de thyroïdine [Baumann]) autorisaient ce rapprochement. Il fut fait par Marie et par Joffroy qui pensèrent que l'hypertrophie thymique est, dans les cas précités, destinée à combattre les troubles occasionnés par la lésion thyroïdienne. Malheureusement les faits expérimentaux sont loin d'être favorables à cette théorie. Le problème est double : qu'advient-il du thyroïde après thymectomie ; qu'advient-il du thymus après thyroïdectomie.

a) *Le thyroïde après thymectomie.* — Lucien et Parisot ont entrepris à ce sujet d'intéressantes recherches qui sont encore en cours. Sans tenir compte des altérations histologiques, il est déjà acquis que le corps thyroïde après thymectomie est

toujours inférieur en poids à celui des témoins, d'environ  $1/4$  ou  $1/5$ .

C'est insuffisant pour imposer l'idée d'une involution du corps thyroïde, mais il y a là au moins la preuve que le thyroïde ne s'hypertrophie pas après la thymectomie.

b) *Le thymus après thyroïdectomie.* — Hofmeister sur 3 lapins thyroïdectomisés à quatre mois, constata la *diminution* nette du poids du thymus. Ces constatations sont confirmées par Jeandelize qui constate également sur 2 lapins, 1 chatte, 1 mouton éthyroïdé dans le jeune âge, une *diminution* du corps thyroïde. Mais Cadéac et Guinard, sur un agneau de neuf mois éthyroïdé à la naissance, et sur un mouton de vingt mois éthyroïdé à quinze mois trouvent au contraire une *augmentation* nette du thymus.

Gley, dans les mêmes conditions sur le lapin, constata tantôt l'hypertrophie, tantôt l'atrophie du thymus. En présence de ces résultats contradictoires, Jeandelize, Lucien et Parisot ont repris la question. Ils ont expérimenté sur de jeunes lapins auxquels ils enlevaient la totalité du corps thyroïde, laissant seulement les parathyroïdes externes.

Or, que l'animal soit éthyroïdé ou non, l'involution thymique est parallèle dans les deux cas. Elle commence au sixième mois et se poursuit chez les deux avec une intensité égale. Naturellement le thymus de l'animal éthyroïdé — moins gros — a plus

vite involué. On ne saurait donc admettre la suppléance au corps thyroïde par le thymus.

Tout récemment MM. Worms et Pigache ont étudié histologiquement le thymus d'un chien et de 2 lapins ayant succombé à la thyroparathyroïdectomie. Ils concluent à l'atrophie rapide du thymus après suppression de l'appareil thyroparathyroïdien.

Il y a lieu de reprendre la question, car bien des objections pourraient être faites aux conclusions de MM. Worms et Pigache ; et il semble que jusqu'à plus ample informé, on doit tenir pour non démontrée l'existence d'un rapport fonctionnel thymothyroïdien. Du reste l'action opothérapique du thymus dans l'insuffisance thyroïdienne est au moins douteuse. Cette opothérapie préconisée par D. Owen a été prônée par Maude, Mickuliez, Reinbach, Thomson, etc. Mais elle s'est montrée inefficace dans la plupart des cas, et actuellement on tend à la délaisser.

#### B. — *Thymus et organes lymphopoïétiques*

Parmi les organes lymphopoïétiques, c'est surtout avec la rate que le rôle de suppléance a été supposé. L'hypothèse était logique : exerçant l'un et l'autre un rôle démontré dans la formation des globules blancs, le thymus et la rate paraissaient devoir se suppléer l'un l'autre. Du reste les faits cliniques semblaient en faveur de la suppléance : à la suite de la splénectomie, ou de diverses affections de la rate on aurait

observé l'hypertrophie du thymus. Friedleben a cru remarquer l'hypertrophie de la rate au moment où se produit l'involution thymique, mais les faits expérimentaux ne viennent pas à l'appui de cette thèse.

a) *La rate après thymectomie.* — Ver Eecke n'a jamais vu la rate s'hypertrophier après thymectomie. U. Soli trouve, chez le poulet et le cobaye, en nombre égal, après thymectomies l'augmentation ou la diminution de la rate. C'est exactement à ces conclusions qu'arrivent Lucien et Parisot.

b) *Le thymus après splénectomie.* — Landenbach dans ces conditions aurait vu le thymus s'hypertrophier. Morel et nous-même, au contraire, sur le lapin et sur le chat, n'avons jamais constaté un retard à l'involution thymique après splénectomie, ou une reviviscence du thymus à un titre quelconque.

Le rapport thymosplénique n'est donc pas démontré. Toutefois l'ablation du thymus, si elle ne produit pas l'hypertrophie splénique, n'est peut-être pas sans retentir sur le tissu lymphoïde en général. Il semble y avoir après thymectomie une augmentation assez nette du nombre et du volume des corpuscules de Malpighi.

Cette constatation faite par Lucien et Parisot, si elle se vérifie, prendra place à côté des réactions signalées par Ghika dans les autres organes lymphoïdes après thymectomie. Cet auteur a constaté la prolifération de la moelle osseuse après thymectomie, ainsi que l'hyperplasie de divers groupes ganglionnaires.

### C. — *Thymus et hypophyse*

On sait que dans l'acromégalie la reviviscence du thymus se trouve assez souvent associée à l'hypertrophie hypophysaire.

Marie a supposé que cette hypertrophie thymique était une réaction de compensation vis-à-vis du corps pituitaire.

Il semble plus probable, comme l'a avancé Ghika, que cette hypertrophie thymique dans l'acromégalie est une lésion accidentelle.

Car les faits expérimentaux ne sont guère en faveur d'un rapport fonctionnel thymo-hypophysaire.

U. Soli aurait observé à la suite de la thymectomie un léger degré d'hypertrophie du corps pituitaire. Cette constatation est restée isolée.

Lucien et Parisot, dans les mêmes conditions, chez le lapin, n'ont pas observé de réaction hypophysaire. Et celle-ci eût été vraisemblablement notable si elle se fût produite, comme elle l'est, du reste, après ablation de diverses autres glandes (thyroïde, parathyroïdes, glandes génitales).

Il y a là néanmoins un supplément d'informations à produire.

### D. — *Thymus et capsules surrénales*

L'hypertrophie du thymus a été signalée dans quelques cas après capsulectomie par Boinet et par Matzoukis Calogero.

Après thymectomie, l'état des surrénales n'a guère été étudié que par U. Soli (cobaye, poulet) qui conclut à une légère hypertrophie ; et par Lucien et Parisot (lapin) qui n'ont pas noté d'influence bien nette.

D'autre part, si on admet avec Svehla, Livon, etc., que les extraits thymiques possèdent une action hypotensive, tandis que les surrénales ont une action hypertensive, il faudrait conclure à l'antagonisme plutôt qu'à la suppléance.

#### E. — *Thymus et foie*

Le seul document d'ordre expérimental est fourni par Lucien et Parisot. Sur 6 lapins thymectomisés, ces auteurs ont constamment noté une augmentation de volume notable du foie. Il n'y a du reste actuellement aucune explication de cette hypertrophie.

#### F. — *Thymus et rein*

Aucun rapport notable de suppléance (Lucien et Parisot.)

#### G. — *Thymus et glandes génitales*

Un des points les plus intéressants de la solidarité fonctionnelle du thymus avec les autres glandes est celui des rapports entre le thymus et les glandes génitales.

L'association glandulaire a été étudiée presque exclusivement chez le mâle.

a) *Testicule*. — Nous envisagerons successivement l'état du thymus après la castration testiculaire, et l'état du testicule après la thymectomie.

α) *Etat du thymus après castration testiculaire*. — Ici les résultats de tous les expérimentateurs concordent : Calzolari, sur le lapin châtré, Handerson, sur le bœuf, Gerdal, sur le cobaye, Soli sur le coq, Parhon et Golstein, sur le chien, ont constaté toujours l'hypertrophie du thymus, ou un retard notable à son involution.

Nous avons avec Morel répété ces expériences dans le but de réaliser l'hypertrophie thymique et les accidents qu'on lui impute ; nous reviendrons plus loin sur ces faits.

β) *Etat du testicule après thymectomie*. — Les auteurs ne sont plus d'accord.

Grimani ne constate aucune modification testiculaire consécutivement à la thymectomie.

Noël Paton conclut dans ces conditions à l'hypertrophie du testicule.

U. Soli, au contraire, conclut à un arrêt momentané du développement testiculaire.

Les recherches de contrôle de Lucien et Parisot confirment la conclusion de Soli. Le poids du testicule de l'animal témoin (lapin) serait six fois supérieur au poids du testicule de l'animal thymectomisé. Les modifications de poids sont, du reste, transitoires.

L'atteinte testiculaire est légère ; l'étude histologique serait à faire, mais il est probable qu'elle ne fournirait pas de gros enseignements ; on sait en effet que la fonction de reproduction est absolument conservée chez les animaux thymectomisés.

A ces recherches sur le rapport thymotesticulaire il faut ajouter les essais peu concluants de Parhon et Golstein sur l'état du thymus après administration excessive d'extraits testiculaires ou de testicule en nature. Ces essais tentés sur le poulet, le chien et le chat n'ont pas donné grand résultat. Parhon et Golstein tendent à admettre qu'il y aurait eu involution du thymus ? Les expériences sont entachées — de l'aveu même des auteurs — de tant de causes d'erreur que la question demeure tout entière.

b) *Ovaire*. — Il n'existe qu'un petit nombre de documents sur le rapport thymo-ovarien. Ils sont, du reste, concordants.

L'ovaire, remarque U. Soli, subit un arrêt momentané de développement après la thymectomie.

Sur des lapins, Lucien et Parisot ont constaté l'exactitude des conclusions de Soli. Ils ont décrit l'aspect de l'ovaire des thymectomisées : plus petit, avec des follicules moins volumineux et moins saillants, venant moins vite à maturation. Les modifications ne seraient pas localisées à la glande sexuelle, la glande interstitielle serait également touchée.

Mais il ne s'agit là que de phénomènes transi-

toires. Les femelles thymectomisées s'accouplent et reproduisent « dans des conditions qui semblent normales ».

Pourtant nous avons remarqué avec Morel que les lapines thymectomisées ne présentent pas un grand appétit sexuel. Telles lapines qui avaient fait leurs preuves précédemment, cherchaient, après thymectomie, à se soustraire au contact du mâle.

On a voulu voir entre le thymus et l'ovaire une similitude d'action (Blondel) qui a été mise à profit par l'opothérapie.

Cette similitude d'action reposerait sur l'antagonisme commun de l'ovaire et du thymus à l'égard du thyroïde ; sur le rôle de l'ovaire et du thymus dans la production de la chlorose ; sur les bons effets de l'opothérapie thymique dans cette maladie ; sur la similitude des symptômes osseux produits par l'hyperthymisation (déformations costales) et par hyperovarisme (ostéomalacie).

Ce rapprochement thymo-ovarien ne repose en fait sur aucune hypothèse acceptable ; il est faux de dire qu'il y a antagonisme entre le thymus et le thyroïde ; il est au moins prématuré de conclure dans la chlorose à une pathogénie thymique ; il est hasardeux de rapporter à la médication thymique l'amélioration des symptômes chlorotiques, et il est impossible d'assimiler les lésions osseuses de l'ostéomalacie à celles encore imprécisées de l'hyperthymisation.

#### IV. — MODE D'ACTION DU THYMUS

Des faits précédents nous pouvons déduire que le thymus est bien une glande à sécrétion interne, agissant plus particulièrement sur la nutrition. Il est, du reste, impossible d'évaluer son importance. Le thymus ne semble pas indispensable à la vie, l'expérimentation et la chirurgie le montrent (on compte actuellement une vingtaine de thymectomies totales ou partielles chez l'enfant, sans suites appréciables).

Mais peut-être le thymus est-il suppléé dans ses fonctions trophiques par d'autres organes. Il est particulièrement développé à un âge où les fonctions glandulaires (sauf pour les glandes génitales) sont énormes, et l'hypothèse d'une association fonctionnelle avec une ou plusieurs glandes trophiques, n'a rien d'in vraisemblable. Pourtant l'étude des corrélations glandulaires ramenées au thymus ne nous offre presque que des faits négatifs.

Peut-être arrivera-t-on à mieux en connaître les fonctions en étudiant de près son rapport de balancement avec les glandes sexuelles. Il est remarquable que le thymus décline à l'aurore de la vie génitale, et qu'il prolonge sa destinée lorsque l'évolution génitale est entravée.

Nous ne connaissons rien de la sécrétion du thymus, ni son élaboration, ni sa mise en circulation. Nous supposons jusqu'à son existence. L'hypothèse

de Ver Eecke qui localise le processus de sécrétion thymique dans les corpuscules de Hassal est donc tout à fait gratuite.

Il ne faut pas prendre en plus sérieuse considération les études sur la composition de la sécrétion thymique. L'analyse du tissu thymique ou des extraits dénote comme pour toutes les glandes à sécrétion interne la présence de nucléinies, de nucléoprotéinies ; Baumann ajoute à cette notion vague la présence d'iodothymie dans le tissu thymique.

Peut-être la pathologie nous éclairera-t-elle sur la physiologie du thymus mieux que n'a pu faire l'expérimentation. Déjà un chapitre nouveau apparaît, tout entier écrit par les chirurgiens.

---



## DEUXIÈME PARTIE

---

### PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

L'eurythmie fonctionnelle d'une glande quelconque peut être troublée dans deux sens : défaut ou excès. Pour la plupart des glandes cette évaluation est fondée sur la connaissance plus ou moins exacte de la sécrétion normale. On conclut à l'anurie par exemple, et à la polyurie, par comparaison avec la production normale du rein. Pour le thymus, en l'absence de toute évaluation possible d'une sécrétion seulement soupçonnée, l'évaluation ne peut actuellement être faite que par la constatation de modifications anormales du volume de la glande, et la corrélation que ces modifications présentent avec certains syndromes. Un groupe de maladie correspond à de petits thymus ; un autre groupe correspond à des thymus trop gros. Sous cette étiquette d'attente viennent les deux chapitres — d'inégale importance — qui compléteront cette étude de la physiologie du thymus.

## I. — MICROTXYMUS

Les hypothèses dénuées de fondement, qui associaient certains syndromes morbides à une insuffisance thymique fonctionnelle, ne doivent être rappelées que pour mémoire. Pitres avait admis que les myopathies essentielles ne sont qu'une « dystrophie musculaire par défaut ou altération de la sécrétion interne du thymus, de même que le myxœdème est une dystrophie du tissu conjonctif par défaut de la sécrétion de la thyroïde et l'acromégalie une dystrophie du tissu osseux dépendant d'un vice de la sécrétion de la pituitaire ». Pitres préconisa l'opothérapie thymique dans un cas de myopathie, mais n'en eut pas de succès. Macalister aurait été plus heureux.

La théorie hypothymique de la chlorose n'a pas plus de fondement que la précédente, nous ne nous y arrêterons pas. Mais il est un point où l'expérimentation, la clinique et la thérapeutique sont d'accord, c'est dans l'attribution de l'athrepsie à l'atrophie du thymus.

Ce n'est pas là une théorie nouvelle, elle a été exposée par Durante, Farret, Mettenheimer, Blondel, Stoppato. Mais elle avait été délaissée au profit de la théorie gastro-intestinale. Or, elle prend après les travaux de Lucien un regain d'intérêt : « Les troubles gastro-intestinaux ne sont pas en effet suffisants pour expliquer à eux seuls l'apparition et sa marche caractéristique. » Par contre la constatation de

microthymus chez les atrepsiques cadre parfaitement avec les résultats expérimentaux obtenus après thymectomie par Tarulli et Lo Monaco, et par Lucien.

Ce dernier a constaté que la moyenne du poids du thymus des athrepsiques est environ de 1 gramme, alors que le poids moyen du thymus devrait être à cet âge de 6 grammes. On ne peut objecter que la diminution du poids du thymus rachitique est en rapport avec la diminution du poids du corps, car il y a abaissement concomitant du poids relatif.

Les lésions consistent en une substitution progressive du tissu conjonctif au tissu glandulaire, avec quelques rares corpuscules de Hassall en voie de dégénérescence. Peu à peu la glande est fonctionnellement supprimée.

Les bons effets obtenus de l'opothérapie thymique dans les cas d'athrepsie par Stoppato semblent faire la preuve de cette pathogénèse thymique.

## II. — MÉGATHYMUS

Entre autres particularités le thymus peut présenter un poids exagéré (plus de 20 gr.) ou une persistance anormale (non-involution à la puberté). Dans les deux cas la glande est hypertrophiée.

Cette hypertrophie, loin de rester latente, se manifeste souvent par des phénomènes morbides fréquemment mortels. Telles sont l'asphyxie thymique des enfants et la syncope thymique des sujets en état d'anesthésie.

Nous les étudierons successivement.

## I. — *L'asphyxie thymique des enfants*

Il y a déjà longtemps que le thymus a été mis en cause par les pédiâtres.

Richa, dès 1723, émet le premier l'hypothèse que l'hypertrophie du thymus est une des causes principales de l'asthme infantile ; mais c'est à Kopp, 1830, que revient le mérite d'avoir établi nettement la relation pathogénique entre l'hypertrophie du thymus et l'asthme aigu des enfants (asthme de Kopp). A ces conclusions souscrivent Allan Burnes, Hirsch, Fingerhut, Kyll, etc... Enfin depuis vingt ans, les observations se sont multipliées et aussi les théories qui tendent à expliquer le rôle du thymus dans la production des accidents.

Actuellement il est possible d'écrire ce chapitre de pathologie, grâce aux travaux nombreux dont l'histoire morbide de thymus a été l'objet.

Citons, en France, ceux de Lenormant, Veau et Olivier, Barbier, Moizard, Comby, etc. A l'étranger ceux de Rehn, Siegel, Kœnig, Mac Lennan, Myers, Blumer, etc.

Les accidents qu'on peut attribuer à l'hypertrophie du thymus chez les enfants sont de deux sortes :

- 1° La mort subite ou tout au moins rapide ;
- 2° Des symptômes respiratoires et circulatoires alarmants, progressifs, amenant la mort par asphyxie.

Nous étudierons ces deux éventualités en faisant

de larges empreintes au travail de Lenormant, et à celui de Veau et Olivier.

1° *La mort subite.* — Cliniquement la mort subite thyroïdique procède plus de la syncope que de l'asphyxie. La plus souvent elle frappe des nouveau-nés ou des enfants en très bas âge, surtout pendant la nuit, en dehors de tout symptôme prémonitoire. Presque tous les cas sont superposables. Il s'agit d'un nourrisson qui, à son heure habituelle a tété puis s'est endormi. Quelques heures plus tard on le trouve mort. On croit à l'asphyxie sous des couvertures maladroitement disposées, ou même à un acte criminel. L'autopsie démontre une hypertrophie du thymus.

Le cas peut n'être pas isolé et se reproduire dans la même famille (Avelis, Moritz, Schmidt, Plater, Hédinger, Crozer Griffith.)

*Mort subite (hypertrophie du thymus)*

| N <sup>os</sup> | Auteurs      | Age auquel survint la mort | Poids du thymus | N <sup>os</sup> | Auteurs       | Age auquel survint la mort | Poids du thymus |
|-----------------|--------------|----------------------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------------|
| 1               | Grawitz ...  | 6 mois                     |                 | 31              | Kayser ....   |                            |                 |
| 2               | id. ....     | 8 mois                     |                 | 32              | id. ....      |                            |                 |
| 3               | Baginsky ..  | 6 mois                     |                 | 33              | Bonnet ....   | 8 mois                     | 37 gr. 50       |
| 4               | id. ....     | 8 mois                     |                 | 34              | Durante ...   | 3 jours                    |                 |
| 5               | Schelle .... | 16 mois                    | 50 gr.          | 35              | Farret ....   | 6 mois                     | 11 gr.          |
| 6               | Paltauf .... | 17 mois                    |                 | 36              | id. ....      | 9 mois                     |                 |
| 7               | Gæze ....    | 3 mois                     | 17 gr.          | 37              | Kœppe ....    | 8 mois                     | 50 gr.          |
| 8               | Leubuscher   | 8 mois                     | 40 gr.          | 38              | Escherich..   |                            |                 |
| 9               | Schmorl ...  | 4 ans                      |                 | 39              | id. ....      |                            |                 |
| 10              | Seydel ....  | 6 mois                     |                 | 40              | id. ....      |                            |                 |
| 11              | Strasmann.   | 7 mois                     | 40 gr.          | 41              | id. ....      |                            |                 |
| 12              | Kobb .....   | 4 mois                     | 40 gr.          | 42              | Clessin ....  | 2 mois                     | 31 gr.          |
| 13              | Pott .....   |                            |                 | 43              | Vibert ....   |                            |                 |
| 14              | id. ....     | 6                          |                 | 44              | id. ....      | 1 à                        | 25 à            |
| 15              | id. ....     |                            |                 | 45              | id. ....      | 5 mois                     | 35 gr.          |
| 16              | id. ....     | à                          |                 | 46              | id. ....      |                            |                 |
| 17              | id. ....     |                            |                 | 47              | Barbier ....  | 18 mois                    |                 |
| 18              | id. ....     | 16 mois                    |                 | 48              | id. ....      | 3 mois                     | œuf de poule    |
| 19              | id. ....     |                            |                 | 49              | id. ....      | 3 mois                     | 31 gr.          |
| 20              | Triesethan.  | 9 mois                     | 32 gr.          | 50              | id. ....      | 1 an                       |                 |
| 21              | Barack ....  | 4 mois                     | 35 gr.          | 51              | Huismans..    | 6 mois                     |                 |
| 22              | id. ....     | 6 mois                     | à               | 52              | id. ....      | 6 semaines                 |                 |
| 23              | id. ....     | 9 mois                     | 40 gr.          | 53              | Stewart-Smith | 8 mois                     | 28 gr. 3        |
| 24              | Benecke ...  | 8 jours                    |                 | 54              | J.-P. Crozer  |                            |                 |
| 25              | id. ....     | 7 mois                     |                 | 55              | Griffith..    |                            |                 |
| 26              | id. ....     | 8 mois                     |                 | 56              |               | à                          |                 |
| 27              | Piedecocq .. | 9 mois                     | 16 gr.          | 57              |               |                            |                 |
| 28              | Haushalter.  | 9 mois                     |                 | 58              |               | 8 mois                     |                 |
| 29              | Rolleston .. | 6 ans                      |                 | 59              |               |                            |                 |
| 30              | Kayser ....  |                            |                 | 60              |               |                            | 27 gr. 3        |

L'observation de J. P. Crozer Griffith (1909) est à ce sujet remarquable.

Sur 10 enfants d'une même famille, 1 prématuré meurt, on compte aussi 1 mort-né. *Restent 8 sur lesquels 7 meurent subitement.*

Dans tous les cas l'histoire clinique est presque identique : cyanose et dyspnée, mort en quelques

heures au plus. Crozer Griffith qui a fait l'autopsie du dernier trouve un thymus de 27 gr. 5.

Quelquefois il s'agit d'enfants plus âgés, et même d'adultes ; et la mort survient sans cause (le plus souvent) ou à la suite d'un incident banal.

On a signalé comme incidents possibles :

a) L'injection de sérum anti-diphtérique (Paltauf, Langerhans, Escherich, Galatti, Barbier) ou de sérum antistreptococcique (Combe).

b) Le bain froid (Paltauf, Nordmann, Recklinghausen, Dwornitschenwo).

c) Le bain chaud (Hymphry, Stewart-Smith).

d) Les enveloppements salicylés (Escherich).

e) Un pansement anodin de la tête (Galatti) ;

2° *La mort rapide par accidents respiratoires et circulatoires.* — Chez de très jeunes enfants (au-dessous de      ans) on voit survenir plus ou moins brusquement des accidents surtout respiratoires qui sont les suivants :

L'enfant présente du stridor avec ou sans tirage. Au moment des accès dyspnéiques, le stridor et le tirage s'exagèrent, la respiration se précipite, la face et le cou se cyanosent ; assez fréquemment, une petite tuméfaction molle se montre à la base du cou au moment de l'inspiration. Assez souvent, l'enfant meurt au cours d'une de ces crises ; quelquefois les accidents s'atténuent, les crises s'espacent et finissent par disparaître.

Reprenons l'étude détaillée de ces divers symp-tômes, de ces «petits signes de l'hypertrophie du

thymus, qui doivent attirer l'attention du médecin et lui faire craindre une mort subite ». (Veau et Olivier.)

a) *Stridor*. — Ce trouble consiste en une respiration bruyante, plus ou moins rauque, rappelant parfois la tonalité du cri du coq.

Il figure constamment dans les accidents asphyxiques de l'hypertrophie thymique, mais il ne semble pas spécifique. Hochsinger a voulu faire du stridor laryngé congénital une manifestation de l'hypertrophie thymique ; et lui donne le nom de stridor thymique infantile.

Cette pathogénie basée en partie sur des constatations radiographiques a été réfutée par Bokay, Triboulet, Ribadeau-Dumas et Harvier.

Du reste, Veau et Olivier ont montré que le stridor laryngé congénital n'est pas amendé par la thymectomie.

Il est d'ailleurs impossible actuellement de différencier le stridor laryngé congénital du stridor, accident de l'hypertrophie thymique quand il apparaît à la naissance ; mais il ne faut lui accorder de valeur symptomatique que s'il se présente avec d'autres symptômes.

b) *Dyspnée permanente*. — Ce symptôme est de grande valeur. La dyspnée, souvent associée au tirage sus et sous-sternal se présente avec des caractères assez particuliers.

Elle est augmentée par l'extension de la tête, la position couchée, l'examen de la gorge. « Le tirage qui l'accompagne n'est pas celui d'un enfant atteint

de croup, aspirant ses viscères abdominaux. Mais, à chaque inspiration, ceux-ci sont refoulés par la contraction du diaphragme, tandis que les côtes correspondant aux attaches diaphragmatiques en avant, présentent à chaque inspiration une rétraction profonde rétrécissant le diamètre transversal du thorax et ayant pour effet de projeter en avant le sternum, et de renverser en dehors au-dessous de la dépression, la circonférence inférieure du thorax. On a sous les yeux, pour ainsi dire, un thorax en carène et un thorax en entonnoir intermittents » (Barbier.)

Ce symptôme est en rapport certain (quelle qu'en soit la cause, sur laquelle nous reviendrons) avec l'hypertrophie thymique.

La meilleure preuve en est fournie par la thymectomie qui la fait toujours disparaître (Rehn, Kœnig, Purrücker, Ehrardt, Morse-Murphy, Hinrichs, Veau, Schwinn.)

c) *Accès de suffocation.* — C'est également un symptôme capital.

Plus ou moins brusque, plus ou moins long, il est souvent accompagné de *cyanose* ; il peut s'accompagner aussi d'une tension exagérée de la fontanelle (Dr Cœlnitz). Il peut se produire chez un petit malade présentant déjà de la dyspnée permanente ; d'autres fois il éclate brusquement chez un enfant qui respirait normalement. Un des exemples les plus frappants est celui d'un petit malade de Veau. « Vers minuit les parents sont réveillés par un bruit strident de la respiration de l'enfant qui dormait ; cependant

la gêne semblait surtout inspiratoire, la bouche était fermée. Les parents effrayés réveillent l'enfant qui se met à crier. Alors la difficulté respiratoire est encore plus vive, l'enfant devient bleu.

« La mère le prend dans ses bras. La gêne respiratoire s'atténue, l'enfant se rendort, on le recouche. Mais une heure après même gêne inspiratoire calmée de nouveau par la station verticale. A quatre reprises différentes se produit un semblable accès de suffocation. »

On ne saurait prétendre que l'accès de suffocation soit un symptôme pathognomonique de l'hypertrophie du thymus. Il faut, avant de le rapporter à cette cause, éliminer l'adénopathie trachéobronchique, la présence d'un corps étranger dans les voies aériennes, un abcès vertébral, etc... Et, en fin de cause, si on ne trouve pas la preuve objective de l'hypertrophie thymique se comporter comme si on en trouvait. La bénignité de la thymectomie d'une part, le danger de l'expectation dans les crises de suffocation chez l'enfant d'autre part, tranchent le débat dans le sens de l'intervention.

d) *Dysphagie*. — C'est un symptôme peu fréquent, qui pourtant a conduit Hinrichs à intervenir et à enlever un thymus hypertrophié comprimant l'œsophage.

e) *Gonflement des veines superficielles de la face*. — La constatation de circulation veineuse anormalement développée, d'œdème, peut faire pressentir une hypertrophie du thymus. Denecke a récemment rap-

porté un cas dans lequel le gonflement des veines superficielles de la face le conduisit à penser à une hypertrophie du thymus. Un enfant de cinq ans présentait depuis sa deuxième année les symptômes suivants : lorsqu'il pleurait, il se cyanosait et perdait connaissance. Au repos on ne remarquait rien de particulier. Au moindre effort on voyait se gonfler les veines superficielles du cou (la veine médiane du cou atteignait le volume du doigt). Il y avait un léger stridor. Aucun signe physique. A l'opération on trouva un gros thymus qui fut enlevé. L'enfant guérit.

f) *Eczéma*. — Il est enfin un symptôme possible qui mérite d'être envisagé : c'est l'eczéma.

On a établi le rapport causal entre l'hypertrophie du thymus et un eczéma particulier, sec, différent de l'eczéma d'origine intestinale. On a proposé (Lesage) de tenter dans ces cas l'extirpation du thymus. La gravité de l'affection opposée à la bénignité de l'intervention justifierait cette dernière.

### *Signes physiques*

a) *Voussure du manubrium sternal*. — Signalé par Barbier, et constaté par Biedert, Mettenheimer et Koenig, ce signe est, somme toute, rare.

Méry et Parturier ont observé, dans un cas, une voussure para-sternale droite qui correspondait à un thymus hypertrophié.

D. Celsnitz a constaté, dans 5 cas, une voussure, qui 3 fois était marquée.

b) *Constatacion d'une masse sus-sternale.* — Il est assez fréquent de constater par la palpation une masse molle dans la fossette sus-sternale. Ce peut être seulement le pôle supérieur d'un thymus normal ; mais lorsque la masse se précise à la palpation et même devient visible dans les efforts et dans l'expiration, la constatation prend de la valeur. Elle a été faite par Koenig, Rehn, Nicoll, Hinrich, Schwinn, Veau, Proebsting, Zander et Keyhl, Rauchfuss.

D'Celsnitz propose la manœuvre suivante qui l'a éclairé dans un cas. L'enfant est assis, sa tête demi-fléchie ; on applique la pulpe de l'index dans la fossette sus-sternale de haut en bas, de façon à l'engager quelque peu derrière le manubrium sternal.

Cette *pression sus-rétrosternale* a eu pour effet de faire cesser le stridor, qui reprit quand la pression fut suspendue.

c) *Matité thymique.* — On a cherché à délimiter soigneusement l'aire de matité normale du thymus.

Blumeureich l'a fixée ainsi : matité triangulaire, à base supérieure sternoclaviculaire et à sommet répondant à la deuxième côte. Le bord droit correspond au bord droit du sternum.

Le bord gauche déborde de 6 millimètres le bord gauche du sternum. Entre la matité thymique et la matité cardiaque, il y a une bande sonore de 1 à 2 travers de doigts.

Blumeureich conclut à l'hypertrophie thymique

toutes les fois que la matité thymique dépasse de 1 centimètre les limites assignées, ou lorsqu'elle se confond avec la matité cardiaque. Elle a été constatée par Hinrichs et par Veau, Biedert, Lange, Berthold, Loeb, Siegel, Myers. C'est un signe de valeur, mais exceptionnel.

d) *Radiographie. Radioscopie.* — Proposées par Hochsinger, ces méthodes n'ont pas donné ce qu'on en pouvait attendre. Elles seraient d'un bon secours pour la constatation directe de l'ombre thymique dans le cas d'hypertrophie et pour écarter l'adénopathie trachéo-bronchique. Mais les enfants tourmentés par la dyspnée s'y prêtent mal, en plus le chirurgien est souvent acculé à une décision immédiate devant une situation qui ne lui laisse pas le loisir de différer l'intervention. Jackson en a obtenu des renseignements importants dans un cas ; Barbier dans un autre et Ballin dans trois.

e) *Tubage.* — Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on peut avoir recours à cette méthode qui a permis à Rehn et à Ehrhardt de poser le diagnostic d'hypertrophie du thymus. Dans ce cas, la dyspnée non atténuée par le tubage ordinaire, le devient par l'emploi d'un tube long. C'est une épreuve difficile chez un dyspnéique et quelquefois dangereuse.

f) *Laryngoscopie. Trachéoscopie.* — Ces examens n'ont été que rarement pratiqués ; ils ne sont pas sans danger. Dans le cas de Jackson, la trachéoscopie permet de constater une compression intrathoracique de la trachée.

Tels sont les symptômes fonctionnels et les signes objectifs de ce que les auteurs appellent l'asphyxie thymique. A parcourir les observations on voit que les symptômes asphyxiques ne sont pas constants, et qu'il y a parfois syncope et non asphyxie. Pourtant dans tous les cas la constatation nécropsique ou opératoire est la même ; on trouve un gros thymus. Par quel mécanisme ce gros thymus a-t-il été la cause initiale d'accidents parfois très divers ? Quelle est la pathogénie de l'asphyxie et de la syncope thymique, tel est le point que nous aurons à envisager.

Auparavant nous devons rapprocher des syndromes précédents la syncope thymique au cours de la narcose.

## II. — *La syncope thymique pendant la narcose*

Il existe actuellement plus de 50 observations, à peu près identiques, où des accidents mortels se sont déroulés de la façon suivante :

On administre, dans un but chirurgical, un anesthésique quelconque à un malade généralement jeune. Tout va bien. Au milieu de l'opération, ou à la fin, plus rarement après l'opération terminée, une syncope cardiaque, que rien ne pouvait faire pressentir, tue brusquement le patient. Quels que soient les moyens de reviviscence dont on dispose, ils sont impuissants, cette syncope est toujours mortelle. A l'autopsie on trouve un gros thymus.

Le fait est connu depuis 1845 ; et le rapprochement a été fait par von Kundrah. Depuis cette époque, aux 10 observations de von Kundrah, s'en sont ajoutées une quarantaine, presque toutes étrangères, cependant que des travaux d'ensemble sur la question précisaient les conditions de l'accident et en discutaient la pathogénie sans, du reste, pouvoir la résoudre.

Nous étudierons successivement les conditions dans lesquelles s'observe la syncope thymique pendant la narcose, puis les particularités de l'autopsie.

a) *L'anesthésique.* — *La nature de l'anesthésique employé importe peu.* Il y a des morts thymiques au passif du chloroforme, de l'éther, du mélange ACE, du chlorure d'éthyle ; des anesthésies mixtes (protoxyde d'azote-éther ; bromure d'éthyle-chloroforme).

*La dose d'anesthésique importe peu* (seulement 2 gr. dans le cas de Laqueur, 5 à 6 gr. dans le cas de Jouon, 10 grammes dans le cas de Lapointe).

*L'innocuité d'anesthésies antérieures importe peu* (les malades de von Kundrat, Bayer, Lapointe avaient été endormis précédemment sans incidents).

b) *Le sujet.* — *L'âge semble avoir quelque importance.* Presque tous les sujets ont moins de vingt ans. Il est tout à fait exceptionnel qu'ils aient cinquante ans (cas Bremer et Blatke).

*Le sexe semble sans importance.*

*L'habitus extérieur est souvent spécial.* On note un développement anormal des ganglions lymph-

tiques du cou, de l'aisselle et de l'aîne ; de grosses amygdales, l'hypertrophie des follicules de la base de la langue, tous caractères externes du status lymphoticus (A. Paltauf). Assez souvent aussi on remarque un certain embonpoint du sujet (*pastosen habitus*). Dans quelques cas enfin, l'inspection (voussure), la palpation (tuméfaction sus-sternale), la percussion (matité thymique) pourraient faire pressentir un organe anormalement volumineux.

c) *L'acte chirurgical.* — Sa nature ne semble pas en cause, d'abord parce qu'on a observé la syncope thymique au cours de la narcose pour les opérations les plus diverses, et aussi parce qu'elle est parfois survenue avant que l'opération fût commencée. Le cas de Jonon est, à cet égard, très probant. Un garçon de douze ans allait être opéré de hernie inguinale. On administre du chloroforme, cependant qu'on désinfecte la région inguinale. Pendant la préparation, le malade cesse de respirer : on mit tout en œuvre pour le ranimer (y compris le massage direct du cœur) tout fut inutile. A l'autopsie on constata qu'un énorme thymus encombrait tous le médiastin antérieur.

d) *La syncope.* — C'est toujours une syncope *cardiaque* ; le visage pâlit, la pupille se dilate et le cœur s'arrête ; tandis que les poumons fonctionnent encore.

C'est toujours une syncope *fatale* ; quels que soient les moyens de reviviscence employés, ils échouent. En plus des « petits moyens » on a tenté la trachéotomie (Glück, Wanitschek, Broca) ; le massage

direct du cœur (Cackovic, Jouon), etc. On réussit à ramener quelques mouvements inspiratoires, jamais à provoquer un battement cardiaque.

Cette syncope n'est *pas forcément liée à la phase anesthésique* de l'opération. Elle peut être initiale (cas de Laqueur) ; le plus souvent elle s'observe en cours d'opération. Mais elle peut être aussi post anesthésique, et survenir un quart d'heure après l'achèvement des sutures (Schnitzer, V. Kundrat, Bayer) ou seulement trois jours plus tard (Mac Cardie).

e) *Particularités de l'autopsie.* — Dans tous les cas de mort thymique au cours de l'anesthésie on constate à l'autopsie une hypertrophie ou une absence d'involution du thymus. La glande pèse 30 à 50 gr.

Les organes en rapport avec la fonction hématopoïétique sont généralement atteints. La rate peut être triplée de volume (V. Kundrat) et présenter une véritable hyperplasie glandulaire. Plus rarement elle est normale (Lapointe).

Les ganglions superficiels et profonds sont toujours hypertrophiés. Tout le tissu lymphoïde participe à cette hypertrophie (amygdales, plaques de Peyer, follicules clos).

La réaction s'étend aussi à la moelle des os (vascularisation anormale, abondance des myéloplaxes).

Dans un cas, Lapointe a signalé l'hypertrophie des capsules surrénales.

L'aplasie cardiovasculaire est très fréquente (V. Kundrat, Ewing, Lapointe, etc.).

Une des lésions associées les plus intéressantes que l'on rencontre parfois à l'autopsie est la participation du corps thyroïde.

Cette hyperplasie thyroïdienne, associée à l'hypertrophie thymique, nous conduira plus loin à l'étude du thymus dans la maladie de Basedow.

Nous abordons maintenant le point le plus discuté, peut-être aussi le plus intéressant de la syncope thymique pendant la narcose : sa pathogénie.

Il faut d'abord éliminer le rôle toxique de l'anesthésique. On ne saurait rendre responsable l'anesthésique général, quel qu'il soit, de la syncope thymique, le thymus y suffit bien. On a observé, en effet, des accidents syncopaux mortels chez des porteurs de gros thymus — en dehors de l'anesthésie générale. Il y a d'abord tous les cas de mort subite que nous avons relatés plus haut. Il y a aussi quelques cas mortels de syncope thymique chez des malades soumis à l'anesthésie locale. Sans invoquer les cas de Von Eiselsberg et de Gierke (cocaïnisation sur des sujets atteints de goitre exophtalmique) il suffit du cas de Horoskiewicz relatif à une femme de trente ans qu'en prévision d'une ablation de kyste du cou, on anesthésie localement à la tropocaïne. Elle meurt au cours de l'opération. Autopsie : elle présentait un thymus de 22 grammes, une hyperplasie de tout son tissu lymphoïde.

## II. — PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS DE L'HYPERTROPHIE DU THYMUS

Le thymus est bien en cause dans la production de ces accidents de l'anesthésie, et nous voici en présence de trois cas distincts : mort subite, asphyxie thymique, syncope de la narcose pour l'explication desquels nous incriminons un facteur commun : l'hypertrophie du thymus.

Par quel mécanisme agit cette hypertrophie ?

Il existe trois théories pathogéniques qui prétendent expliquer — à l'exclusion l'une de l'autre — les accidents de l'hypertrophie du thymus. Il existe naturellement aussi une manière de théorie opportuniste qui emprunte aux trois autres.

Ces trois théories, je les nommerai :

La théorie mécanique ;

La théorie nerveuse ;

La théorie humorale.

### A. — *La théorie mécanique*

Lorsqu'on examine l'orifice supérieur du thorax, passage étroit du cou au médiastin, on comprend qu'il suffise d'un corps étranger de très petit volume pour en obstruer complètement la lumière. Cet espace critiqué (Grawitz, 1888) est circonscrit par une ceinture osseuse inextensible (colonne cervicodorsale, première côte et manubrium sternal) ; il est rempli par de nombreux organes (vaisseaux et nerfs du

cou) au centre desquels la trachée, facile à comprimer. Entre la trachée et le manubrium sternal, le thymus, dont le va-et-vient suit les mouvements respiratoires et qui pour des raisons diverses peut devenir irréductiblement cervical. Cet organe hernié à la base du cou comprime la trachée contre le plan vertébral et en rétrécit la lumière jusqu'à la faire disparaître.

Telle est l'hypothèse la plus simple, elle fut émise par Kopp en 1829. Mais elle ne fut pas acceptée sans réserve et les constatations nécropsiques de Friedeben, 1858, ainsi que les expériences de Scheele semblèrent la battre en brèche. Et ce fut alors le tour d'autres théories pathogéniques. La théorie de la compression jouit actuellement d'un regain de faveur ; mais « elle ne saurait expliquer tous les cas », disent les classiques.

On lui reconnaît d'expliquer certains cas de mort thymique dans lesquels l'agent compresseur a été pour ainsi dire pris sur le fait, mais on lui fait les plus graves objections, que voici :

1° Certains sujets meurent sans symptômes asphyxiques ;

2° Il semble difficile qu'une compression lentement continue puisse amener brusquement des désordres graves ;

3° Le thymus n'a qu'un poids insuffisant pour aplatis la trachée ;

4° A l'autopsie l'aplatissement de la trachée n'est pas constant ;

5° Le thymus agit sur la trachée, en la tirant verticalement de haut en bas, et non en l'aplatissant d'avant en arrière.

Aucune de ces objections ne tient debout ; mais il en est une autrement sérieuse à formuler. Nous allons présenter l'étude de la théorie de la compression dont nous avons fait l'étude expérimentale. Nous allons montrer que sans échafauder à des hypothèses branlantes on peut expliquer presque tous les cas de mort rapide ou subite, en rapport avec l'hypertrophie du thymus, par la théorie mécanique.

La compression exercée par le thymus peut porter sur la trachée ou sur les autres organes qui franchissent l'espace critique. Il serait en effet irrationnel de limiter à la trachée (qui est précisément l'organe le moins compressible de la région) l'action compressive que peut exercer le thymus. Dans un champ d'action qui mesure 2 centimètres de diamètre antéro-postérieur, le thymus ne choisit pas, il comprime en masse. Tada. sur un sujet formolé, a montré que le thymus hypertrophié refoule contre le rachis tous les organes du médiastin et les comprime. Que peut-il comprimer ?

- a) La trachée ;
- b) Les vaisseaux artériels (tronc brachiocéphalique artériel et carotide gauche) ;
- c) Les vaisseaux veineux (troncs brachiocéphaliques veineux) ;
- d) Les nerfs (récurent, phrénique, pneumogastrique).

a) *La trachée.* — Deux facteurs peuvent intervenir dans la compression de la trachée :

α) Ou bien le thymus est très gros, et la comprime directement ;

β) Ou bien le thymus est moyennement gros, et ne serait pas compresseur, si l'anneau sternocostovertébral n'était trop petit.

En un mot, ou bien l'espace de Grawitz est normal, mais le thymus est énorme ; ou bien le thymus est normal, mais l'espace de Grawitz est trop petit : dans les deux cas la trachée est comprimée par le thymus.

Des faits cliniques nombreux, des constatations opératoires ou nécropsiques indiscutables en établissent la fréquence.

Cliniquement : Jackson constate l'existence d'une compression trachéale d'origine thymique, au moyen de l'examen trachéoscopique.

Au cours d'interventions chirurgicales, Koenig, Ehrardt, Morse-Murphy constatent la compression, la coudure de la trachée. Ils enlèvent le thymus : la compression, la coudure cessent ; et aussi les accidents.

Au cours d'autopsies d'enfants surtout ayant succombé à l'« asthme thymique » on trouve la trachée écrasée, coudée, aplatie par un gros thymus (Clessin, Biedert, Kopp, Marfan, M. Perrin, Barbier, Méry, Guinon, Ehrardt, Comby, Mousseaux, etc.). Rehn a relevé 28 cas de sténose trachéale constatée sur le cadavre et en rapport avec une hypertrophie du thy-

mus. Dans le cas de Clessin, on pouvait à peine introduire une épingle dans le rétrécissement occasionné par le thymus. « J'ai dans ma collection, dit Virchow, le thymus d'un enfant ayant succombé à un accès d'asthme thymique. Cet organe est tellement augmenté de volume que je ne conçois pas qu'on puisse nier la possibilité de la mort par compression de la trachée par le thymus hypertrophié. »

On trouvera dans les thèses de Ghika, de Marvy, de Brelet, etc. un grand nombre d'observations convaincantes, qu'il est inutile de reproduire ici.

Il semble étonnant à première vue qu'un thymus à développement progressif, continu, ne détermine d'accidents de compression trachéale qu'à un moment donné. En fait il n'y a rien qui doive surprendre ; car il ne s'agit pas d'une compression chronique, mais d'une compression brusque. Il ne faut pas voir dans la compression et dans l'aplatissement de la trachée les méfaits du poids du thymus. Il est évident que les 30 ou 50 grammes de thymus n'aplatissent pas la trachée ; il faut 1 ou 2 livres pour obtenir ce résultat sur le chien vivant, et plus de 200 grammes pour aplatir la trachée d'un enfant mort. *Le thymus n'agit pas par son poids, il agit par sa masse, par son volume*, volume variable, en rapport avec les conditions circulatoires.

Il est à ce sujet un fait très intéressant. On pratique la radiographie du thorax d'un enfant chez qui on suppose l'existence d'un gros thymus. On constate sur l'épreuve une ombre très large. On inter-

vient, et voilà qu'on n'extirpe qu'un thymus peu volumineux. Il s'est dans l'intervalle passé quelque chose : la diminution de volume du thymus, phénomène qui ne peut être que d'ordre vasculaire. Il y aurait intérêt pour être fixé définitivement sur ce point, et dans les cas où l'intervention chirurgicale n'est pas acceptée, à exécuter une radiographie sur le vivant, et une autre, dans des conditions techniques identiques, après la mort. L'examen comparatif des deux épreuves montrerait sans doute des différences volumétriques appréciables. Il n'y a pas besoin d'un thymus énorme pour faire éclater les accidents asphyxiques, mais il faut un thymus mobile. Le thymus suit normalement les mouvements respiratoires ; c'est-à-dire que dans les limites assez faibles il est expulsé de la poitrine au moment de l'expiration, et qu'il y rentre au moment où l'inspiration augmente les divers diamètres du thorax. En injectant une masse opaque dans le thymus d'un jeune chien (chromate de plomb) on voit très nettement à l'écran radiographique les déplacements dont l'organe est l'objet. Leur amplitude ne va guère au delà de 2 à 3 centimètres pour un thymus normal ; mais dans tous les cas la partie supérieure du thymus est momentanément extrathoracique à l'expiration.

Ce fait est d'ailleurs noté par les chirurgiens. « Le thymus est un organe mobile pendant la respiration, il se déplace de 3 à 5 centimètres. Cette mobilité a créé une atmosphère de tissu conjonctif très lâche qui se trouve entre la capsule adhérente aux organes

et la glande, nullement fixée à cette capsule. » (V. Veau et E. Olivier.)

Les expirations forcées, à la suite d'un effort quelque peu prolongé augmentent encore cette issue du thymus.

De même les mouvements d'extension forcée de la tête. L'un des points d'attache les plus solides du thymus est à son pôle supérieur. Nous avons vu que des tractus cellulo-fibreux réunissent le thymus aux pôles inférieurs des lobes thyroïdiens ; il y a donc solidarité entre les mouvements du conduit laryngo-trachéal et le déplacement des glandes adjacentes.

Au total, sous des influences multiples dont l'expiration et l'extension de la tête sont les mieux connues, *le thymus se hernie partiellement dans la région cervicale ; cette hernie est normalement réductible, mais elle peut, comme les hernies intestinales, perdre droit de domicile et même s'étrangler. L'agent d'étranglement est figuré ici par l'anneau inextensible sternocostovertébral, et aussi par l'attache sternoclaviculaire des aponévoses cervicales. Les parties étranglées sont figurées par le thymus sus-sternal.*

Cette « ascension du thymus, comme un coin dans l'anneau sternocostovertébral » (Barbier), introduit dans un espace inextensible un organe qui n'y a pas sa place, la compression est réalisée.

Cliniquement un certain nombre de cas sont explicables de cette manière (Benecke). On trouvera dans les thèses précitées des observations de mort

thymique, à la suite d'une brusque extension forcée de la tête, ou d'efforts (pleurs, cris, etc.).

M. Barbier a montré que les conditions de l'étranglement du thymus dans l'espace critique de Grawitz pouvaient être grandement favorisées par le rétrécissement du détroit supérieur du thorax. « J'ai, dit-il, beaucoup insisté sur l'énorme déformation thoracique que provoque le tirage spécial, qu'on pourrait appeler tirage thymique, de ces malades et je ne la crois possible qu'en vertu d'une flexibilité exagérée des côtes due à des lésions osseuses. De là, des déformations de la cage thoracique, qui *peuvent modifier le détroit supérieur du thorax dans ses dimensions antéro-postérieures ou dans la valeur de sa surface de section comme dans un bassin rachitique*. D'où la possibilité d'une compression de la trachée, directe ou indirecte, même quand le thymus n'est pas énorme, plus marquée évidemment quand celui-ci est très hypertrophié.

« Il y a là un point qui doit attirer l'attention dans les autopsies futures. Il ne paraît pas douteux également que, dans l'expiration ou dans les mouvements d'extension de la tête, le thymus ne vienne remonter dans le cou, dans l'anneau costosterno-vertébral par conséquent, et augmenter ainsi la compression. »

b) *Les artères.* — On peut observer, au lieu de la compression directe de la trachée, la compression indirecte de cet organe par un autre organe de cette compression indirecte, M. Barbier a récemment

fourni un bel exemple. Un enfant de un an présente des symptômes asphyxiques (dyspnée, cyanose, tirage, gonflement des veines du cou). Il meurt. A l'autopsie, on trouve la trachée comprimée et déviée, mais *pas directement par le thymus lui-même*. Il y avait déviation du tronc brachiocéphalique artériel (qui croise obliquement la face antérieure et droite de la trachée) ; et déviation secondaire de la trachée. La filière des accidents était la suivante :

Les deux lobes thymiques, insuffisamment volumineux pour créer une compression directe de la trachée, avaient pu dévier le tronc artériel ; celui-ci à son tour avait dévié la trachée et s'était creusé un sillon sur sa paroi.

Il faudrait évidemment d'autres faits analogues pour établir le bien-fondé de l'hypothèse, mais elle n'a rien que de plausible et mérite d'être retenue à titre exceptionnel.

Du reste on sait que l'un des lieux d'élection de la compression du thymus sur la trachée est au point de croisement du tronc brachiocéphalique artériel et du conduit aérien. Le fait a été signalé par Barack, Flugge, Strassmann.

c) *Les grosses veines*. — Il y a déjà longtemps qu'on a incriminé la compression exercée par le thymus sur les grosses veines cervicothoraciques (Kob, Piedecocq, etc...).

On a pensé que la compression directe du thymus sur l'oreillette droite (Flügge), les veines caves, l'artère pulmonaire (Hasse, Hedinger), pouvait jouer un

rôle dans la pathogénie des accidents de l'hypertrophie thymique. Récemment Crozer Griffitt, à l'occasion d'une observation personnelle, a envisagé les causes possibles de la mort thymique, et à propos de la compression des grosses veines, il écrit qu'il n'y croit guère, ces grosses veines étant trop bas situées, et plus susceptibles de comprimer le thymus que d'être comprimées par lui.

Les faits donnent tort à cette affirmation.

Les expériences que nous avons faites avec M. Morel montrent que la compression des veines (trones brachio-céphaliques, veines jugulaires) peut être parfaitement réalisée par le thymus. Nous procédions ainsi.

Un petit ballon de baudruche, monté sur une sonde en gomme, et formant un dispositif analogue aux sondes cardiaques de Chauveau, est mis en place dans la région cervicothoracique, de façon à réaliser un thymus artificiel. Une grosse veine (jugulaire externe) est, d'autre part, découverte et isolée ; on y introduit une canule qui la relie à un appareil manométrique. On enregistre la pression veineuse. A l'aide d'une petite pompe foulante on introduit de l'air dans le ballon de baudruche, de manière à réaliser un pseudo-thymus de plus en plus volumineux. A un moment donné on voit la veine se gonfler considérablement cependant que la pression enregistrée devient beaucoup plus considérable. La circulation veineuse arrive à être complètement bloquée. Il ne faut, du reste, pour réaliser cette expérience qu'ame-

ner le ballon de baudruche au volume d'un œuf de poule ; or ce volume est dépassé par les thymus hypertrophiés pesant 40 ou 50 grammes.

Ces expériences sont parfaitement confirmées par la clinique, et on connaît actuellement bon nombre d'observations où l'existence de troubles veineux imputables à une compression thymique est démontrée.

Voici, par exemple, les cas de Huismans (de Cologne) :

PREMIER CAS. — Un enfant de six mois dormait dans son berceau. Il se réveille brusquement, râle, se cyanose et meurt. Le tout a duré une demi-heure. A l'autopsie : un gros thymus ne comprimant pas les voies aériennes. Mais, ecchymoses sous-pleurales et sous-péricardiques ; gros œdème du poumon et du cerveau.

DEUXIÈME CAS. — Un enfant de six semaines semblait en parfaite santé. Brusquement il tombe dans le coma, en quelques instants il meurt. Il avait un gros thymus, ne comprimant pas les voies aériennes.

Dans ces deux cas, dit Huismans, il s'agit de compression des grosses veines (veine cave supérieure et pulmonaire). Il est probable que pendant leur sommeil les enfants ont fait un brusque mouvement d'extension de la tête, déterminant ainsi la compression de la veine cave sur un thymus volumineux, d'où mort par arrêt de la circulation veineuse cérébrale et pulmonaire. Des faits analogues avaient déjà été observés par Cohn et par Tailleux.

Voici encore une toute récente observation de Denecke :

Depuis l'âge de deux ans, un jeune enfant de cinq ans, chaque fois qu'il pleure, bleuit et perd connaissance. Au moindre effort, il présente une tuméfaction évidente de la base du cou, et, dans ces conditions, les veines superficielles se gonflent fortement : la veine médiane du cou atteint le volume du doigt. On intervient : on énuclée deux gros fragments d'un thymus volumineux, et les accidents cessent (plus de pertes de connaissance).

Il est évident, dit Denecke, que ces troubles cérébraux étaient sous la dépendance d'une congestion veineuse intense du cerveau.

Voici enfin une observation de M. Barbier :

Un enfant de un an est amené à l'hôpital, pour les symptômes suivants : dyspnée, stridor, cyanose. Lorsqu'on lui met la tête en extension, la cyanose augmente, les veines cervicales superficielles deviennent turgescents. La compression des troncs veineux *brachiocéphaliques* se manifeste par un gonflement énorme de ces veines, surtout à gauche. Les jugulaires comblent le creux sus-sternal et prennent latéralement le volume du petit doigt. Tous ces symptômes s'exagèrent à la simple flexion ou extension de la colonne cervicale.

Il semble qu'on soit en présence d'un thymus hypertrophié comprimant la trachée et déterminant les phénomènes asphyxiques. De fait, la radiographie montre une ombre

très vaste, qui correspond probablement à la glande très développée.

L'enfant meurt (bronchite purulente). A l'autopsie, on trouve un thymus moyennement gros déviant la trachée, mais ne l'aplatissant pas ; et en tous cas de dimensions beaucoup moindres que la radiographie le donnait à penser.

Donc, pas de compression trachéale : « par contre, il y avait des signes très nets de compression veineuse. La distension des grosses veines du cou n'a-t-elle pas contribué à donner une partie de cette ombre ? C'est là un point de diagnostic à étudier. A cet égard peut-être, l'examen radioscopique direct sur l'écran rendrait des services, en montrant la variabilité de la zone claire de l'écran, avec les différentes positions du cou qui augmentent ou qui diminuent les phénomènes de stase veineuse » (Barbier.)

Cette observation est intéressante à plus d'un titre. Elle établit bien la possibilité de la mort thy-mique sans compression trachéale ; mais surtout elle montre que le rôle du thymus, dans la production des accidents, est d'ordre mécanique, en dehors de toute participation trachéale. Comment, en effet, expliquer autrement la soudaineté de la turgescence veineuse, et le redoublement de la cyanose avec les autres théories. S'il s'agissait d'une hyperthymisation, on ne voit pas l'influence que pourrait avoir l'extension de la tête ; et, d'autre part, s'il s'agissait d'une névrose, on ne la pourrait expliquer qu'avec un thymus volumineux.

d) *Les nerfs*. — Depuis longtemps on a attribué à la compression des nerfs cervicaux ou thoraciques un rôle pathogénique dans la production des accidents de l'hypertrophie thymique. On a pensé au récurrent (Kaplan, Kopp, Haushalter); au phrénique (Farret, Robinson); au pneumogastrique (Schott, Rolleston, Præbstring); aux nerfs cardiaques (Birch-Hirschfeld, Kruse), etc.

Il faut bien reconnaître qu'on n'a pas fait la preuve de leur rôle pathologique. Toute la question est à reprendre expérimentalement.

Nous avons cherché, avec Morel, à mettre en relief le rôle possible du pneumogastrique. Ce que l'on sait de la physiologie normale et pathologique de ce nerf, cadre, en effet, assez bien avec les accidents, non plus asphyxiques, mais syncopaux, qu'on a pu rapporter à l'hypertrophie du thymus.

Cette forme syncopale est celle des anesthésistes, l'autre, la forme asphyxique, est celle des pédiâtres.

Nous avons été frappé de la description que M. Lapointe a donnée des deux syncopes thymiques en cours d'anesthésie, qu'il eût la mauvaise fortune d'observer. On a tout à fait l'impression d'une syncope cardiaque, analogue à celle que détermine un choc violent sur les parties latérales du cou chez l'homme. Nous avons donc été conduits à chercher si l'excitabilité du pneumogastrique pouvait être mise en jeu par une compression cervico-médias-tinale. Sur des chiens chloralosés, nous avons disposé, après division des parties molles, le petit

ballon de baudruche précédemment décrit, en le gonflant *in situ* pour réaliser un thymus artificiel : presque toujours nous avons obtenu la compression des gros troncs veineux dont nous avons parlé précédemment. Ce n'est pas ce que nous cherchions. Les pneumogastriques cervicaux représentent les nerfs modérateurs du cœur. En les excitant, on obtient, suivant le degré d'excitation, soit le ralentissement avec chute de la pression sanguine, soit l'arrêt du cœur. En les sectionnant, on obtient au contraire une accélération notable des battements cardiaques dont le nombre peut doubler et même tripler chez l'animal. Ce que nous cherchions à réaliser, c'était l'excitation du pneumogastrique par la compression locale. Nous n'avons pas réussi.

Mais sur des chiens chloroformés (nous n'avons pas employé l'éther, auquel le chien est assez réfractaire) et sur des chiens soumis au mélange A. C. E., nous avons obtenu, deux fois sur quatre, la syncope cardiaque.

Il y a une objection à faire, et que nous nous sommes faite : le chien est très sensible au chloroforme, et peut-être aurait-on obtenu la syncope sans exercer de compression cervico-médiastinale. Il ne semble pas que l'objection soit irréfutable ; car nous avons encore obtenu la syncope chez des chiens morphinés avant l'anesthésie, ce qui d'ordinaire met ces animaux en état de supporter sans incident l'inhalation chloroformique.

Une contre-épreuve s'imposait : en sectionnant

les pneumogastriques, allait-on obtenir la syncope par compression médiastinale. Nous n'avons jamais pu l'obtenir. Nous avons bien réalisé l'occlusion de la trachée, l'arrêt complet de la circulation cervico-encéphalique, mais pas d'accidents syncopaux.

Par la section physiologique des pneumogastriques nous arrivons plus élégamment à la même constatation négative. En rendant inexcitable le vague par injection sous-cutanée d'atropine, nous n'avons jamais pu, malgré la plus soigneuse compression dans l'espace de Grawitz réaliser la syncope sous chloroforme.

Nous croyons qu'il y a là une donnée intéressante, une application possible à la chirurgie humaine. M. Dastre a proposé jadis l'injection préchloroformique d'atropine morphine, comme préventif des accidents syncopaux de l'anesthésie. Cette méthode, couramment employée en chirurgie expérimentale, n'a jamais conquis la faveur des chirurgiens. On appréhende, peut-être plus que de raison, les effets de l'atropine introduite sous la peau de l'homme. Mais dans les cas bien spéciaux où on pressent une hypertrophie du thymus et la possibilité d'accidents syncopaux ; dans les cas bien définis de basedowisme avec hypertrophie thymique, où l'anesthésie est synonyme de syncope mortelle, peut-être y aurait-il intérêt à tenter l'injection d'atropine pour diminuer l'excitabilité du pneumogastrique.

Comme on le voit nous tendons nettement à incriminer dans la plupart des accidents de l'hypertro-

phie technique, le seul rôle mécanique de la compression exercée par la glande sur différents organes.

Pourquoi observe-t-on chez l'enfant les formes asphyxiques, et pourquoi chez l'adulte les formes syncopales.

Nous y voyons deux raisons : la première c'est que chez l'enfant l'espace de Grawitz étant au minimum et le volume du thymus au maximum, il n'y a aucune difficulté à réaliser la compression directe de la trachée, premier organe qui s'offre à l'agent compresseur. D'où accidents asphyxiques.

Chez l'adulte, deuxième raison, l'espace de Grawitz a grandi et le thymus même non involué n'est plus dans le même rapport de contenu à contenant. Les accidents asphyxiques deviennent donc plus difficilement réalisables. Par contre, l'excitabilité du pneumogastrique a beaucoup augmenté avec l'âge (on sait que chez l'enfant le pneumogastrique est beaucoup moins excitable que chez l'adulte), et il suffit d'une compression légère pour déterminer par mécanisme irritatif la syncope cardiaque. Il est bien certain que les conditions d'appréhension du sujet (peur de l'opération chirurgicale, peur de l'anesthésie) ne peuvent que favoriser l'apparition de la syncope.

On voit, au total, que la clinique et l'expérimentation répondent victorieusement aux critiques formulées contre la théorie de la compression mécanique. Nous ferons à celle-ci un reproche plus grave.

Si satisfaisante qu'elle soit dans la plupart des

cas, la théorie de la compression mécanique ne les explique pas tous. Par exemple, elle ne cadre pas avec l'hypertrophie thymique de la maladie de Basedow. On sait que l'hypertrophie du thymus est fréquente dans cette maladie (80 o/o, Capelle). On sait aussi qu'il s'agit d'une véritable hyperplasie et non d'une persistance du thymus (thymus de 100 gr. ; 125 gr. Capelle ; 250 gr. Stordeur et François).

Quels que soient les rapports entre l'hypertrophie thyroïdienne et l'hypertrophie thymique (ils sont discutés), il devrait y avoir du fait de l'hypertrophie thymique une proportion d'accidents de compression. Or la proportion n'est pas considérable. Mais il est à remarquer que les basedowiens à gros thymus ne supportent pas l'anesthésie : 95 pour 100 des basedowiens ayant succombé à l'opération avaient une hypertrophie thymique. La théorie de Paltauf, à défaut de la théorie mécanique peut-elle expliquer ces faits ? Nous l'ignorons. La question est tout entière.

Les détails dans lesquels nous sommes entré à propos de la théorie mécanique des accidents de l'hypertrophie thymique, nous permettra d'être beaucoup plus bref sur les autres théories, actuellement en faveur, théories auxquelles nous ne souscrivons pas sans réserve.

#### B.— *La théorie nerveuse*

L'Ecole de Vienne a édifié cette théorie, connue sous le nom de théorie de Paltauf et à laquelle se rat-

tachent les noms de R. Von Kundrat, de Bayer, etc. Voici en quoi elle consiste. Certains sujets présentent un état constitutionnel spécial, une hyperplasie générale diffuse du tissu lymphoïde, un « status lymphoticus ». Nous avons précédemment énuméré les stigmates de cet état constitutionnel dont l'hypertrophie thymique est le trait le plus saillant. Ces sujets auraient en plus une susceptibilité particulière des centres cardiaques qui en ferait des prédisposés à la syncope. La présence du thymus que tout le monde incrimine ne serait donc qu'un épiphénomène sans rapports directs avec l'accident fatal. L'anesthésique dont on incrimine la toxicité n'aurait donc aucune responsabilité dans la syncope. Il n'y aurait en présence que deux facteurs : une prédisposition nerveuse du sujet, et « déclenchement émotif » dû à l'anxiété causée par l'opération et l'anesthésie. « Si ingénieuse que soit cette théorie, dit Lenormant, il faut avouer qu'elle reste purement hypothétique. » Elle est en effet passible de bien des objections :

Pourquoi, si le thymus ne joue aucun rôle dans ces accidents, constate-t-on toujours un thymus anormalement volumineux ?

Pourquoi le status lymphaticus s'il joue un rôle manque-t-il dans bon nombre de cas ?

Il manque quelque chose à la théorie de Paltauf ; ce quelque chose, Escherich a essayé de le trouver dans la théorie humorale.

C.— *La théorie humorale*

Escherich (1896) reconnaît que l'excitabilité nerveuse est bien en cause dans les accidents anesthésiques. D'autre part, la présence d'un thymus hypertrophié est indiscutable.

Il cherche donc à relier ces deux facteurs en supposant que l'excitabilité nerveuse est créée par l'hyperfonctionnement du thymus ; par l'*hyperthymisation*. Les expériences de Svehla, celles de Livon, de Parisot montrent, comme nous l'avons rapporté précédemment, que l'injection d'extrait thymique produit une accélération du cœur avec abaissement de la pression artérielle, et, à dose élevée, de l'agitation, de la dyspnée et la mort par collapsus.

Le thymus hypertrophié déverserait pareillement dans la circulation des substances toxiques qui créeraient une excitabilité particulière des centres nerveux cardiaques. Ici les objections se présentent en foule.

Il suffit d'avoir manié les extraits glandulaires pour savoir que de leur action on ne saurait conclure à l'action de la glande d'où on les a retirés. Ils ne représentent nullement les produits d'élaboration, mais bien plutôt des produits de préparation, des matières premières, ou bien des déchets. L'action d'un extrait d'organe n'est identique ou semblable à celle de la glande qu'autant que cette glande élaboratrice est, en outre, un entrepôt de sa propre sécrétion.

C'est le cas pour le thyroïde, et on comprend dès lors l'efficacité de la médication opothérapique dans les insuffisances thyroïdiennes. C'est probablement aussi le cas pour les parathyroïdes. Mais ce n'est assurément pas le cas pour le thymus qui n'emma-gasine pas le produit de sa sécrétion.

Quant à créer une excitabilité des centres cardiaques par injection d'extrait thymique, c'est vouloir aller bien loin. Les extraits thymiques sont extrêmement toxiques et suffisent, si on les injecte à dose massive, à tuer l'animal, avec des symptômes qui n'ont rien de commun avec la syncope. Quant à créer une fragilité spéciale à l'égard des anesthésiques en injectant des extraits thymiques au préalable, cela semble pure illusion, si l'on se maintient dans des doses logiques. Nous avons, comme Audebert, anesthésié des chiens après leur avoir administré de l'extrait de thymus, et, comme lui, nous n'avons jamais observé de prédisposition à la syncope. Ces expériences sont donc en contradiction absolue avec celles d'Adèle Barbarossa.

Il nous semble, pour résumer ce long chapitre, que la théorie mécanique explique la plupart des accidents occasionnés par l'hypertrophie du thymus. Mais elle ne les explique pas tous. Pour ceux qu'elle n'explique pas, la théorie nerveuse semble satisfaisante, mais il lui manque un terme.

La théorie de l'hyperthymisation est nettement à rejeter.

---



## CONCLUSIONS

---

1° Le thymus semble n'être pas indispensable à la vie, l'expérimentation et les thymectomies chez l'enfant le prouvent.

2° Le rôle hématopoïétique du thymus ne semble pas douteux, il est masqué partiellement par l'activité concomitante des autres organes de l'hématopoïèse.

3° Le thymus joue un rôle certain dans la croissance, spécialement dans l'accroissement du squelette et, d'une façon générale, dans le métabolisme du calcium.

4° Le rôle cardiovasculaire du thymus est encore mal élucidé, la toxicité des extraits thymiques trouble les résultats obtenus. Les extraits thymiques semblent hypotenseurs.

5° Le thymus est en association fonctionnelle avec d'autres glandes :

a) Avec les glandes qui régissent l'hématopoïèse ;

b) Avec les glandes sexuelles.

La castration retarde l'involution du thymus.

La thymectomie entrave l'évolution génitale.

Ces deux actions sont transitoires.

6° L'absence ou l'insuffisance volumétrique du thymus semblent en rapport avec certains états cachectiques de l'enfance (athrepsie).

7° Le développement excessif ou l'involution retardée du thymus sont en rapport avec la production d'accidents divers (mort subite, asphyxie des jeunes enfants, syncope au cours de l'anesthésie).

8° Le mécanisme des accidents de l'hypertrophie thymique est discuté. Il semble que la théorie de l'hypersécrétion thymique doive être rejetée. La théorie mécanique (compression des divers organes du détroit supérieur du thorax) explique presque tous les accidents.

La théorie de l'excitabilité congénitale anormale des centres de l'innervation cardiaque, actuellement insuffisamment appuyée par les faits, renferme une part de vérité et reste digne d'un supplément d'informations.

---

Vu : le Président de la thèse

PIERRE DELBET

Vu : le Doyen  
LANDOUZY

Vu, et permis d'imprimer,  
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

LIARD

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Albanese.* — Influenza dell' estrato timico sulla chloronarcosi. Giornale internazionale delle Scienze mediche, 1906, XXVIII, p. 931.
- Abelous et Billard.* — Sur les Fonctions du thymus chez la grenouille. Comptes rendus. Société de Biologie, 1896, p. 294-301.
- Audebert.* — Rôle de la Persistance du thymus dans la genèse de la syncope chloroformique. Thèse de Paris, mai 1909.
- Ammann.* — Beitræge zur anatomie der Thymusdrüse. Zurich, 1882.
- Avellis.* — Epikrise eines Falles von nicht ganz plötzlichen Thymus tod dernrsacht dursch (vicariënde). Thymus-Vergrößerung bei rudimentar kleiner Milzanlage. Arch. f. Laryngol. u. Rhinol., 1898, VIII, p. 159-167.
- Ambrosini.* — De l'épithéliome du thymus. Thèse de Paris, 1894.
- Aubertin et Bordet.* — Action des rayons X sur le thymus. Arch. des Mal. du Cœur, juin 1909.
- Barbarossa.* — Ricerche sperimentali ed istologiche sull' influenza del cloroformio sulla glandosa timo et sulla resistenza al cloroformio degli animali sottoposti and iniezioni di succo timico. Giorn. intern. delle Scienze med., 1906, XXVIII, p. 113.
- Basch.* — Beitræge für Physiologie und Pathologie der Thy-

- mus. Ueber Ausschaltung der Thymusdrüse. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1906, LXIV, p. 285.
- Balkte.* — The Surgical aspects of the Status lymphaticus. Annals of Surgery, 1902, XXXV, p. 775.
- Blumer.* — The relations of the Status lymphaticus to sudden death, death under anæsthesia and infection. Pediatrics, 1904, XVI, p. 22.
- Bonnet.* — Thymus et mort subite. Province Médicale, septembre 1899, n° 36, 37, 38.
- Les Fonctions du thymus d'après la physiologie et la pathologie. Revue générale. Gazette des Hôpitaux, 1899, p. 1321 et 1353.
- Brelet.* — La Mort subite chez l'Enfant. Thèse de Paris, 1906-1907.
- La Mort subite par hypertrophie du thymus et l'état lymphatique de Paltauf. Archives générales de Médecine, 1907, I, p. 283.
- Broca.* — Bulletin de la Société de Chirurgie de Paris, 19 et 26 février 1902, p. 223 et 263.
- Blumenrich.* — Ueber die Thymus. Dämpfung. Archiv. Anat. und Pathol., 1900.
- Baum (H.).* — Die Thymusdrüse des Hundes. Deutsche Zeitschr. f. Thiermed, 1890-1891, XVII, p. 349-354.
- Baumann (E.).* — Über das Thyrotydin. Münch. med. Woch., 1896.
- Bayer.* — Société de Chirurgie, 1895, p. 312 (Rapport de Picqué).
- Benecke.* — Zur frage narch der Bedeutung der Thymus. hyperplasie für plötzliche. Todesfälle in kundesalter. Berl. Klin. Wochenschrift, 1894, XXXI, p. 216-220.
- Biedert.* — Ueber thymusfunction und thymuskrankheiten Centralbl. f. Kinderh., 1896, I, p. 223-231.

- Braunschweig* (Richard Von). — Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der thymus bei der Regeneration der Blutkörperchen. Dorpat, 1891, Schanakenburg, 55 p.
- Bracci*. — Timo a ricambio del calcio. Rev. clin. Pédiât., vol. III, 1905.
- Cackovic*. — Ueber directe Massage des Herzens als Mittel zur Wiederlebung. Archiv. für Klinische Chirurgie, 1909, LXXXVIII, p. 917.
- Caminitti*. — Stato timico et cloronarcosi contribuco clinico ed istologico. Clinica chirurgica, 1906, XIV, p. 1004.
- Capelle*. — Ueber die Beziehungen der Thymus zum Morbus Basedow. Beitræge zur Klinischen Chirurgie, 1908, LVIII, p. 353.
- Capelle*. — Ein uener Beitrag zur Basedow Thymus. Münchener medizinische Wochenschrift, 1<sup>er</sup> septembre 1908, n° 35, p. 1826.
- Calzolari*. — Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du Thymus et celle des testicules. Arch. ital. de Biologie, 1898-1899, XXX, p. 71-77.
- Capobianco* (E.). — Della natura del corpuscoli di Hassall : contribuzioni alle conoscenze morphologiche del timo. Boll. d. Soc. dei naturalisti di Napoli, 1890, IV, p. 209-213.
- Carbone*. — Expériences sur l'extirpation du Thymus. Giornale Acad. medic. di Torino, 1897, p. 561.
- Crozer-Griffith* (J.-P.). — La prétendue mort par Compression thymique. New York medical Journal, t. XC, n° 10, 4 septembre 1909.
- Cozzolino*. — La Pediatria, 1903.
- Durante*. — Hémorragies et Sclérose du Thymus chez les Enfants nouveau-nés. Comptes rendus. Soc. de Biologie, 1896, 10<sup>e</sup> s., III, p. 282-285.

- Dwornitschenko.* — Ueber die Thymus der Erdachseuen in Gerichtlich medicinischer Beziehung. Virtelj. f. gericht. Med., juillet 1897.
- Denecke.* — Sur les Accidents de Compression causés par le Thymus. Deutsche Zeitsch. f. Chirurg., t. XCIII, fasc. 6, mai 1909.
- D'OElsnitz.* — Les Signes cliniques de l'Hypertrophie du Thymus. Presse Médicale, 9 avril 1910.
- Ehrhart.* — Ueber Thymusexstirpation bei Asthma thymicum. Archiv. für Klinische Chirurgie, 1906, LXXVIII, p. 598.
- Escherich.* — Art. « Tétanie » in Traité des Maladies de l'Enfance de Grancher, Comby et Marfan.
- Fischl.* — Zeitsch. f. exp. Path. und Therapie, 1905.
- Friedleben.* — Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit. Francfort, 1858.
- Farret.* — Contribution à l'Etude du Thymus chez l'Enfant. Thèse de Paris, 1896.
- Furrer.* — Status lymphaticus with death under ether anæsthesia. Cleveland medical Journal, 1906, V, p. 79.
- Garré.* — La Strumectomie dans la maladie de Basedow. Presse Médicale, 26 février 1908, p. 129.
- Ghika.* — Etude sur le Thymus. Thèse de Paris, 1900-1901.
- Gierke.* — Die persistenz und Hypertrophie des Thymusdrüse bei Basedowscherkrankheit. Münchner medizinische Wochenschrift, 1907, LIV, 16 avril, p. 775.
- Galatti.* — Wien. med. Blätter, 1896, n° 50, p. 787.
- Guinon et Simon (L.).* — Mort subite par hyspertrophie du thymus d'une enfant de huit mois. Société de Pédiatrie, décembre 1908.
- Gley.* — Sur la suppléance supposée de la glande thyroïde par le thymus. Société de Biologie, 1894.
- Gluck.* — Thymus persistenz beistruma hyperplastica. Berlin. Klin. Wochsenschr., 16 juillet 1894, p. 670.

- Grawitz.* — Demonstration eines Falles don Lymphosarcoma thymicum mit lienaler Leukemie. Deutschemed. Wochenschrift, 1890, XVI, p. 506.
- Grimani.* — Sugli effetti del trapianto del timo e sulle correlazioni funzionali fra timo e testicoli. Arch. anat. path. et Sc. aff., 1905.
- Hausemann* (von). — Schilddrüse und Thymus bei der Basedowschen Krankheit. Berliner Klinische Wochenschrift, 30 octobre 1905, n° 44, p. 65.
- Hart.* — Ueber Thymus persistens und apoplektiformen Thymustod nebst Bemerkungen über die Beziehungen der Thymuspersistenz zur Basedowschen Krankheit. Münchener medizinische Wochenschrift, 31 mars et 7 avril 1908, p. 668 et 744.
- Hedinger.* — Ueber familiäres Vorkommen plötzlicher Todesfälle bedingt durch status lymphaticus. Deutsches Archiv. für Klinische Medizinische, 1905-1906, LXXXVI, p. 248.
- Holliard.* — A fatal case status lymphaticus. Brit. med. Journ., 1908, I, p. 202.
- Hinrichs.* — Behinderung der Athmung und Nahrungsaufnahme durch eine grosse Thymus bei einen 10 Wochen alten Kinde. Berliner Klinische Wochenschrift, 27 avril 1908, p. 825.
- Hochsinger.* — Stridor congenitus und Thymus hypertrophie (mit Roentgenbildern). LXXV<sup>e</sup> Congrès des Naturalistes et Médecins allemands. Cassel, 1903, II, 2, p. 247.
- Hotz.* — Die Ursachen der Thymustodes. Bertr. zur Klin. Chir., 1907, LV, p. 509.
- Humphry.* — Clinical and post-mortem observations on the status lymphaticus. Lancet, 1908, II, 26 septembre, p. 1870.
- Hertwig* (O.). — Traité d'Embryologie. Trad. franç., 1891.

- Huismans.* — Deux cas de mort par hypertrophie du thymus.  
Berl. Klinische Wochenschrift, 1908, n° 45. Anal. in  
Journal de Chirurgie, janvier 1909.
- Hammar.* — Pflüger's. Arch. Bd CX, 1905.
- Handerson.* — On the relations hip of thymus to the sexual  
organs.  
— The influence of castration on the thymus. Journal  
of Phys., vol. XXXI, 1903.
- Jackson.* — Thymic tracheostenosis, tracheoscopy, thymec-  
tomy cure. Journal of american medical Associa-  
tion, 1907, XLVIII, 25 mai, p. 1753.
- Jacobi.* — Contribution to the Anatomy and Pathology of the  
Thymus gland. Tr. assoc. of Amer. Physicians.  
Philad., 1888, III, p. 297-316. Ref. in Archin. f.  
Kinderheilk., Bd XIII, 1891, p. 94.
- Jendrassik.* — Anat. unters. über den Bau der Thymusdrüse.  
Sitzungsber. d. K. Acad. d. Wissensch. Vien., 1857.
- Jouon.* — Hypertrophie du thymus ; syncope mortelle au  
début de la chloroformisation. Gazette médicale de  
Nantes, t. XXVII, n° 2, janvier 1910.
- Kæmig.* — Exstirpation der Thymusdrüse. — Freie vereini-  
gung der Chirurgen berlin. 8 mars 1897, in Central-  
blatt für Chirurgie, 1897, n° 21, p. 605.
- Kundrat* (von). — Zur Kenntniss des chloroformtodes. Wie-  
ner Klinische Wochenschrift, 1895, VIII, 3, 10, 17,  
24 janvier, p. 1, 26, 44 et 64.
- Kæmig.* — XXXV<sup>e</sup> Congrès allemand de Chirurgie, année  
1906, I, p. 69.
- Kastckenko.* — Das schicksal der embryonalen bei Saugethie-  
ren. Arch. f. mikr. Anat., Bd XXX, 1887.
- Kopp.* — Asthma thymicum in denkwürdigkeiten — Ärzt-  
lichen praxis. Frankfurt-a-M., 1830.
- Lapointe.* — Un cas de Mort pendant la Chloroformisation  
avec persistance anormale du thymus. Bulletin de  
la Société anatomique, 1906, p. 585.

- Le Thymus et la Mort au cours de l'Anesthésie générale. Progrès médical, 1907, 13 avril, p. 225.
- Lenormant.* — L'Hypertrophie du Thymus, son importance en chirurgie. Journal de Chirurgie, juin 1909.
- Lejars.* — Sur les Dangers de l'intervention opératoire dans le goitre exophtalmique. Bulletin de la Société de Chirurgie de Paris, 10 février 1897, p. 120.
- Laqueur.* — Ueber chloroformtod durch Herzlähmung. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1902, XXVIII, 13 février, p. 114.
- Langerhans et Saveliew.* — Beiträge zur Physiologie der Thymusdrüse. Arch. f. Pathol. Anat. und Phys., 1893, CXXXIV, H. 2, p. 344-355.
- Lucien et Parisot.* — Influence de la Thymectomie sur la Croissance. Société de Médecine de Nancy, 1907-1908, p. 259.
- Contribution à l'étude du Thymus. Archives de Médecine expérimentale, n° 1, janvier 1910.
- Marfan.* — Sur un Cas d'asphyxie suraiguë mortelle par hypertrophie du Thymus chez une fillette de deux mois et demi. J. clin. et therap. infant., 1894, II, p. 493-496.
- Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp., 1894, 3<sup>e</sup> s., XI, p. 361-366.
- Marie (P.).* — Sur la Reviviscence du Thymus dans certaines affections présentant des altérations du corps thyroïde ou de quelque autre glande vasculaire sanguine. Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp., 1893, 3<sup>e</sup> s., X, p. 136-138.
- Maude.* — Thymus gland in the treatment of Graves's disease. The Lancet, 1896, p. 173.
- Mac-Lennan.* — An Experimental investigation in the fonction of the Thymus gland. Glasgow Medical Journal, LXX, p. 97, 1908.

- Moizard.* — L'hypertrophie et la chirurgie du thymus. Journal de Chirurgie et Médecine pratiques, juin 1909.
- Myers.* — Congenital laryngeal stridor apparently. due to an enlarged Thymus gland. Report of a case. Archiv. of Pediatrics, XXV, p. 607, 1908.
- Mac-Cardie.* — Status Lymphaticus in relation to general Anesthesia. British medical Journal, 1908, I, p. 196, 25 janvier.
- Marfan.* — Nouvelle forme de rétrécissement de la trachée par hypertrophie du thymus. Journal de Médecine interne, 10 avril 1909, p. 95.
- Mignon.* — Un Cas de mort subite sous le Chloroforme chez un sujet atteint d'Hypertrophie du thymus. Bulletin de la Société de Chirurgie de Paris, 5 mars 1902, p. 288.
- Mery et Parturier.* — Un Cas de dyspnée thymique avec un nouveau signe d'hypertrophie du thymus. Société de Pédiatrie, février 1909.
- Nettel.* — Ueber einen Fall von Thymustod bei Localanästhesie, nebst Bemerkungen über die Wahl des allgemeinen Anästheticum. Archiv. für Klinische Chirurgie, 1904, LXXIII, p. 637.
- Ohlmacher.* — Status Lymphaticus, its significance in sudden death following serum injections and in the treatment of diphtheria. Detroit med. Journ., 1906, p. 80.
- Perrucker.* — Zur Pathologie der thymusdrüse Fall von extirpation der thymus Medicinische Gesellschaft zu Magdeburg, 4 mai 1899 et Munch. Med. Wochenschrift, 1899, p. 943.
- Paltauf (A.).* — Über die Beziehungen der Thymus zum plotzlichen Tod. Wien. Klin. Woch., 1889, II, p. 877 et 1890, III, p. 172.
- Paltauf (R.).* — Berlin. Klin. Wochs., 1894, p. 733.
- Perrin de la Touche.* — Société de Médecine légale, juillet 1898.

- Piedecocq* (J.). — La Mort subite des Nourrissons par hypertrophie du tymus. Thèse de Paris, 1894.
- Pitres*. — Sur un Cas de Myopathie pseudo-hypertrophique. *Gaz. hebdomadaire*, 1899, n° 3.
- Prenant*. — Recherches sur le Développement organique et histologique du Thymus, de la Thyroïde et de la glande carotidienne. *La Cellule*, 1894, t. X, fasc. 1, p. 87-184.
- Contribution à l'étude du Développement organique et histologique du Thymus, de la Thyroïde et de la glande carotidienne. *La Cellule*, 1894, t. X, fasc. 1, p. 87-184.
- Paton* (N.) et *Goodall*. — *Journ. of Physiol.*, vol. XXXI, 1904.
- Rehn*. — Die Thymus stenose und der Thymustod. XXXV<sup>e</sup> Congrès allemand de Chirurgie, avril 1906, et *Archiv. für Klinische Chirurgie*, LXXX, p. 468, 1906.
- Renaut*. — *Traité d'Histologie*, t. II, fasc. 1.
- Rieffel* et *Le Mée*. — Anatomie du Thymus. *Bulletin de l'Académie des Sciences*, janvier 1909.
- Robinson*. — La Mort subite des enfants par le Thymus et dans l'Anesthésie chloroformique. *Compte rendu de l'Académie des Sciences de Paris*, 1907, p. 1229.
- Romme*. — L'Asthme thymique et la Mort subite chez les nourrissons. *Tribune médicale*, 1893, p. 867.
- De l'Hypertrophie du Thymus dans la Mort subite des nourrissons. *Gaz. hebdomadaire de Médecine*, 1894, p. 218.
- Le Rôle physiologique du Thymus. *Presse Médicale*, 9 avril 1910.
- Restelli*. — De Thymo, 1845.
- Schwinn*. — Thymic asthma with report of a case of thymectomy and resection of enlarged thyroid in a child 23 days old. *The Journal of the American Medical Association*, 20 juin 1908.
- Siegel*. — Ueber die Pathologie der Thymusdrüse. *Berliner*

- Klinische Wochenschrift, 1896, XXXIII. 5 octobre, p. 887.
- Simmons*. — Status lymphaticus and death following chloroform anæsthesia. New York medical Journal, 1904, LXXX, 27 août, p. 405.
- Simon* (Ch.). — Anat. de Poirier, t. IV, p. 558.
- Stordeur et François*. — Un Cas de Thymus persistant et fortement hypertrophié compliquant une maladie de Basedow. Journal médical de Bruxelles, 1908, p. 367.
- Svehla*. — Ueber die Einwirkung der Thymussaftes auf den Blutkreislauf und über die sogenannte Mors thymica der Kinder. Wiener medizinische Blätter, 1896, XIX, novembre et décembre, p. 719, 740, 757, 775, 791, 806 et 821.
- Ueber den Einfluss des Thymus extraktes auf den Blutkreislauf. Wiener medizinische Blätter, 8 et 15 septembre 1906, XXIX, p. 505 et 517.
- Spitzer* (W.). — Die Ueberführung von Nucleinbasen durch die Sauerstoffübertragende. Wirkund von Gewe-beauszugen. Arch. f. gesamm. Physiol., 1899.
- Stewart-Smith*. — Un Cas de Mort subite. The Lancet, 1908, 7 novembre.
- Soli* (U.) — Influence du Thymus sur le développement squelettique. Archivio di Ortopedia, fasc. 1, 1910.
- Sommer et Flærecken*. — Sitzungsber. d. Physical med. Ges. zu. Wurzburg, 1908.
- Sinnhuber*. — Ueber die Beziehungen der Thymus zum Kalkstoffwechsel. Zeitsch. f. Kl. Med., Bd LIV, 1904.
- Triboulet, Ribadeau-Dumas et Harvier*. — Communication Soc. de Pédiâtrie, juin 1909.
- Tarulli* (L.) et *Lo Monaco*. — Ricerche sperimentali sul timo. Boll. d. R. Acad. med. di Roma, 1897, 8, XXIII, p. 311-401.

*Thirolloix et Bernard (G.)*. — In Ambrosini. Thèse de Paris, 1894, note p. 27.

*Von Bokay*. — Contribution à la Pathogénie du Stridor inspiratoire congénital. Archives de Médecine des Enfants, t. XII, n° 6, juin 1909.

*Veau et Olivier*. — Communication à la Société de Pédiatrie, juin 1909.

— Ablation du Thymus. Clinique infantile, 1<sup>er</sup> juillet 1909.

*Ver Eecke*. — Structure et modifications fonctionnelles du thymus de la grenouille. Bull. Acad. roy. de Méd. de Belg., 1899, 4<sup>e</sup> s., XIII, p. 67-86.

*Waldeyer*. — Die Rückbildung der Thymus Akad. der Wiss. z. Berlin, 1890, 1, p. 433. Sitzung, dom 8 mai.

*Veau et Olivier*. — Ablation du Thymus. Technique. Résultats. Presse médicale, 1910.

*Weymeersch (A.)*. — Lésions du Thymus obtenues à la suite d'injections d'un sérum tymotoxique. Bull. de la Soc. royale des Sciences méd. et natur. de Bruxelles, n 10, 1908.









